

油症研究 II : 治療と研究の最前線

古江, 増隆

九州大学大学院医学研究院 : 教授 : 皮膚科学 | 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター長

赤峰, 昭文

九州大学大学院歯学研究院 : 教授 : 口腔機能修復学

佐藤, 伸一

東京大学大学院医学系研究科 : 教授 : 皮膚科学

山田, 英之

九州大学大学院薬学研究院 : 教授 : 分子衛生薬学

他

<https://hdl.handle.net/2324/19150>

出版情報 : 油症研究 II : 治療と研究の最前線, 2010-02-20. Kyushu University Press
バージョン :
権利関係 :

第 2 部

臨 床

第1章 油症診断基準改訂（2004年）の経緯

古江増隆，三苦千景，内 博史

1.1 はじめに

1968年，polychlorinated biphenyls (PCBs) に汚染されたカネミ米ぬか油の摂食によって油症は発生した。その後，油症治療研究班によって PCB のみならず毒性の高い polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) などのダイオキシン類も検出されることが判明し，油症は PCB とダイオキシン類化合物による複合中毒と認識されるようになった（1～6）。

油症の発症初期には，全身倦怠感，食欲不振，体重減少などの非特異的な全身症状にひきつづいて，油症に特徴的ないくつかの症状や所見，すなわち腫脹した上眼瞼と特有の眼脂過多，暗褐色の爪の着色，歯肉部の黒褐色の色素沈着，瘰癧様の皮疹，黒色面皰，下肢の知覚過敏または鈍麻などの末梢神経障害，関節痛などが出現してきた（油症診断基準と油症患者の暫定的治療指針・1969，本書付録表1参照）。油症発生以来40年を経た今日，これらのさまざまな症状は軽快しつつはあるが，ダイオキシン類の血中濃度が依然として高値を持続している患者なども多く，慢性的な健康被害が懸念されている。

1.2 油症と PCBs, polychlorinated quarterphenyl (PCQs), PCDFs

油症発症後，母体の月経不順，新生児および乳幼児の成長遅延などが明らかになり，加えてカネミ食用油ならびに患者の血液や皮下脂肪織から PCBs が検出されたのを受けて，油症診断基準に血液 PCB の性状および濃度の異常が追加された（油症診断基準と油症治療指針・1972年10月26日改訂，本書付録表2参照）。そして1973年から PCBs の血中濃度が検診にて測定されるようになった（6，7）。1974年では41例の患者の血中 PCBs 濃度の平均値は7ppb（健常者37例の平均値は3ppb）であった。血中 PCBs のガスクロマトグラフィー解析の結果，油症患者では特有のパターンを示すことが明らかになり，Aパターン；油症に特有のパターン，B（BC）パターン；AパターンとCパターンの中間型，Cパターン；健常者，に分類して解析することが提唱された。油症患者の95%はAあるいはBパターンであり，PCBsの平均血中濃度はAパターン；9ppb，Bパターン；4ppb，Cパターン；2ppbであった（6）。その後，患者の症状と所見の変化に合わせて，油症診断基準・1976年6月14日補遺として改められた（本書付録I表3参照）。

1981年高松らは油症患者で血中の PCQs が高濃度に検出されることを明らかにした（8）。PCQs の血中濃度は PCBs 血中濃度や PCBs パターンとよく相関していた（9，10）。健常者の PCQs 濃度は検出限界以下（0.02ppb）であり，職業的に高濃度の PCBs に曝露し血中 PCBs 濃度が33ppb以上もあるケースでも血中 PCQs は検出されていないことから，PCQs は油症にか

なり特徴的な指標である (11)。そこで、油症診断基準に血液 PCQ の性状および濃度の異常が追加された (油症診断基準・1981年6月16日追加, 本書付録表4参照)。その後、油症治療指針および油症患者の生活指針 (1986年6月6日) が作成されている (本書付録表5参照)。

Nagayama らはカネミ油のみならず患者の体組織中から PCDFs が検出されることを 1975~1977 年にかけて相次いで明らかにした (12~14)。PCDFs のなかでも、2,3,4,7,8-Pentachlorodibenzofurans (PeCDFs) ならびに 1,2,3,4,7,8-hexachlorodibenzofurans (HxCDFs) が高率に検出された (3)。PCBs は脂肪に蓄積されやすく、PCDFs は肝臓に蓄積されやすい傾向がある (14)。

米ぬか油を高温で抽出する過程で、熱媒体として利用していた PCBs (Kanechlor 400) の一部が、高熱化学反応によって PCQs や PCDFs に変化したものと考えられる (15)。polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) や coplanar PCBs も汚染されたカネミ米ぬか油や患者組織中から検出されている (16)。最近の国際基準では、これらの塩素化合物の毒性は最も毒性が高いとされる 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) に換算し toxic equivalent quantity (TEQ) として表記されるようになった (17~20)。それによると汚染された米ぬか油の全 TEQ は 0.98 ppm となり、そのうち 91 % を PCDFs、8 % を PCBs、1 % を PCDDs が占める換算となる。個別の塩素化合物では、2,3,4,7,8-PeCDF が全 TEQ の 69 % を占め、油症の毒性や病態を考える上で最も重要な化合物であることが分かる (21)。TEQ を算定するための換算係数が導入されたことによって、2,3,4,7,8-PeCDF は 1990 年代からダイオキシン類として認識されるようになった。

1.3 油症検診とダイオキシン類の測定

一般にダイオキシン類の血中濃度は微量で、正確な測定は 1990 年代当時困難であった。全国油症治療研究班によって毎年油症認定者の検診が行われている。検診は、一般的問診、婦人科の問診、内科的 (小児科的) 所見、皮膚科的所見、眼科的所見、歯科の所見、血算、血液生化学、PCBs や PCQs の血中濃度の測定、胸部 X 線撮影、心電図、腹部エコーなどを組み合わせて行われる (22~25)。基礎医学的進歩に伴い油症に関連すると予想された検査異常 (たとえば酸化ストレス異常) なども積極的に解析され、貴重な学術報告がなされている (26)。油症患者の毒性発生に関与する 2,3,4,7,8-PeCDF などの PCDFs の重要度は十分に認識されていたものの、血中ダイオキシン類測定のために、30 ml の採血を行い、1 検体 30 万円のコストを費やし、しかも測定誤差が大きいという当時の状態では、検診に血中ダイオキシン類濃度検査を加えることは困難な状況であった。

しかしながら、全国油症治療研究班研究協力者の Todaka らによって、わずか 5 ml の血液サンプルから高精度にしかも再現性に優れた検出法が開発され (27)、検診の場で血中ダイオキシン類を測定することがようやく可能となり、2001 年からその測定を開始した。2001 年から 3 年間の血中ダイオキシン類濃度の測定値の中から、全 TEQ 値と 2,3,4,7,8-PeCDFs 値の測定結果のみを表 1.1 に抜粋した。油症発生後 30 年以上経過しているにもかかわらず、全 TEQ 値と 2,3,4,7,8-PeCDFs 値は健常者の 3.4~4.8 倍、11.6~16.8 倍とそれぞれ高い値を維持している

表 1.1 油症認定者の血中ダイオキシン類濃度

| | 油症認定者 | | | 健常人 (n=52) |
|-------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| | 2001年度 (n=78) | 2002年度 (n=279) | 2003年度 (n=269) | |
| 血中ダイオキシン類濃度 (pg-TEQ/g lipids) | | | | |
| 最大値 | 1,049.7 | 1,126.1 | 1,176.6 | 85.4 |
| 平均値 | 179.3 | 136.4 | 125.0 | 37.0 |
| SD | 180.5 | 148.9 | 141.2 | 17.6 |
| 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 (pg/g lipids) | | | | |
| 最大値 | 1,770.6 | 1,889.7 | 1,953.5 | 41.7 |
| 平均値 | 256.1 | 192.0 | 176.2 | 15.2 |
| SD | 315.3 | 252.0 | 240.2 | 8.9 |

PeCDF: pentachlorodibenzofuran; SD: standard deviation; TEQ: toxic equivalent quantity.

ことは驚くべきことで、これらの塩素化合物の体内蓄積性が極めて高いことが改めて認識された。

我々は臨床症状や検査値と血中ダイオキシン類濃度との関連性を統計学的に解析し、長期間経過した現在でも瘡瘡様皮疹や面皰、歯肉の色素沈着、血清トリグリセリド値などとの相関を認めた。この間の測定値や解析結果などは、本書の他稿に譲りたい。

1.4 新しい診断基準の作成

血中 PCBs や PCQs 濃度に加えて、検診での血中ダイオキシン類濃度の測定が可能となったことで、① 認定者の体内に蓄積されている塩素化合物の濃度を網羅的に確認することができるようになり、② PCBs やダイオキシン類の体内濃度を低下させる薬剤や油症症状を軽減させる薬剤の開発に向けてより具体的な戦術を立てやすくなったことは有意義なことである。加えて、③ 従前の診断基準に血中ダイオキシン類の濃度を追加することによって、未認定者の認定への新たな可能性を広げることができるのではないかと考えられた。そこでダイオキシン類濃度の測定開始と並行して全国油症治療研究班油症診断基準再評価委員会を設置し、診断基準にダイオキシン類を追加する妥当性と信頼性について討議が重ねられた。その結果、血液中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF) 値を追補することが妥当と考えられ、油症診断基準（2004年9月29日補遺）が新たに作成された（本書付録表6参照）。新診断基準に則って、2004年度は117名の未認定者のうち18名が、その後2009年3月までに合計60名が新たに油症と診定された。

文 献

- 1) Yoshimura T (2003) Yusho in Japan. *Ind Health* 41, 139-148.
- 2) 勝木司馬之助 (1969) 序言, 福岡医誌 60, 403-408.
- 3) 倉恒匡徳, 森川幸雄, 広畑富雄, 西住昌裕, 河内清司, 吉村健清, 松坂淳一, 山口敦子, 猿田南海雄, 石西 伸, 国武栄三郎, 下野 修, 滝川勝人, 沖 和貴, 園田真人, 植田貞三, 緒方盛雄

- (1969) 油症の疫学的研究. 福岡医誌 60, 513-532.
- 4) Kuratsune M, Yoshimura T, Matsuzaka J, Yamaguchi A (1972) Epidemiologic study of polychlorinated biphenyls. *Environ Health Perspect* 1, 119-128.
 - 5) Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Matsuda Y, editors (1996) *Yusho - A human disaster caused by PCB and related compounds*. Fukuoka, Japan: Kyushu University Press.
 - 6) Okumura M (1984) Past and current medical states of yusho patients. *Am J Ind Med* 5, 13-18.
 - 7) 五島應安, 樋口謙太郎 (1969) 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の皮膚科学的症候論. 福岡医誌 60, 409-31.
 - 8) Takamatsu M, Oki M, Maeda K, Inoue Y, Hirayama H, Yoshizuka K (1984) PCBs in blood of workers exposed to PCBs and their health status. *Am J Ind Med* 5, 59-68.
 - 9) 飯田隆雄, 芥野岑男, 高田 智, 中村周三, 高橋克己, 増田義人 (1981) ヒトの血液中におけるポリ塩化ビフェニールおよびポリ塩化クアテルフェニールについて. 福岡医誌 72, 185-191.
 - 10) 片岡恭一郎, 大久保彰人, 篠原志郎, 高橋克己, 増田義人 (1983) 福岡県における油症検診データの統計解析. 福岡医誌 74, 296-301.
 - 11) Kashimoto T, Miyata H, Kunita S, Tung TC, Hsu ST, Chang KJ, et al (1981) Role of polychlorinated dibenzofuran in yusho (PCB poisoning). *Arch Environ Health* 36, 321-326.
 - 12) Nagayama J, Masuda Y, Kuratsune M (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and rice oils used by patients with yusho. *Fukuoka Acta Med* 66, 593-599.
 - 13) Nagayama J, Kuratsune M, Masuda Y (1976) Determination of chlorinated dibenzofurans in kanechlors and "yusho oil". *Bull Environ Contam Toxicol* 15, 9-13.
 - 14) Nagayama J, Masuda Y, Kuratsune M (1977) Determination of polychlorinated dibenzofurans in tissues of patients with 'yusho'. *Food Cosmet Toxicol* 15, 195-198.
 - 15) Hayabuchi H, Yoshimura T, Kuratsune M (1979) Consumption of toxic rice oil by 'yusho' patients and its relation to the clinical response and latent period. *Food Cosmet Toxicol* 17, 455-461.
 - 16) Tanabe S, Kannan N, Wakimoto T, Tatsukawa R, Phillips DJ (1989) Isomer-specific determination and toxic evaluation of potentially hazardous coplanar PCBs, dibenzofurans and dioxins in the tissues of "Yusho" and PCB poisoning victim and in the causal oil. *Toxicol Environ Chem* 34, 215-231.
 - 17) Barnes DG, Bellin J, Cleverly D (1986) Interim procedures for estimating risks associated with exposures to mixtures of chlorinated dibenzodioxins and dibenzofurans (CDDs and CDFs). *Chemosphere* 15, 1895-903.
 - 18) Safe S (1990) Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs), and related compounds: environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 21, 51-88.
 - 19) Safe SH (1994) Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 24, 87-149.
 - 20) Kutz FW, Barnes DG, Bottimore DP, et al (1990) The international toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. *Chemosphere* 20, 751-757.
 - 21) 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編集, 増田義人 (1996) 油症研究, 油症を起こした原因化学物質. 45-74, 九州大学出版会.
 - 22) 奥村 恂, 勝木司馬之助 (1969) いわゆる油症 (塩化ビフェニール中毒) の臨床的研究, とくに内科的所見について. 福岡医誌 60, 440-446.
 - 23) 黒岩義五郎, 村井由之, 三田哲司 (1969) 油症患者における神経学的所見, 福岡医誌 60, 462-463.
 - 24) 山口敦子, 吉村健晴, 倉恒匡徳 (1971) 塩化ビフェニール汚染油を摂取した妊婦より生まれた児に関する調査. 福岡医誌 62, 117-122.
 - 25) 阿部純子, 井上義人, 高松 誠 (1975) PCB 汚染油を摂取した母親から生まれた油症児の血漿中 PCB について. 福岡医誌 66, 605-609.

- 26) Shimizu K, Tsukazaki N, Watanabe M, Ogawa F, Kondo T, Katayama I (2002) Serum concentration of nitric oxide in Yusho patients over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Japan. *Toxicol Ind Health* 18, 45-47.
- 27) Todaka T, Hirakawa H, Tobiishi K, Iida T (2003) New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Acta Med* 94, 148-157.

第2章 油症患者における血中 PeCDF 値と 症状や血液検査等との関係

神奈川芳行, 松本伸哉, 赤羽 学, 小池創一, 今村知明

カネミ油症事件は、米ぬか油の熱媒体として利用されていた PCB や、PCB が熱により変性してできたダイオキシン類の一種である、PCDF 等の類縁物質による健康被害と考えられている(1~3)。汚染された米ぬか油には、polychlorinated biphenyls (PCBs) が 920 ppm, polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) が 5 ppm の濃度で含まれていたとされ、平均では PCBs が 633mg, PCDFs が 3.4 mg 摂取されたと推定されている(1~3)。PCDFs の中でも、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (2,3,4,7,8-PeCDF) が TEQ 換算で 69 % の毒性を占める主な有毒物質であることが判明している。油症事件発生時の患者の血中ダイオキシンの TEQ 濃度は、40,000~60,000 TEQ pg/g lipids 程度とされている(1~3)。

油症患者は、皮膚、眼や歯における様々な症状や内科的な検査での異常所見を示すことが知られている。その一方で、事件発生後の時間的経過や原因物質の体外への排泄などの影響により(4, 5)、それらの症状の中には改善傾向が認められるものもある(1~3)。

2001 年度の油症検診より、多くの認定患者に対して PCDF 等の化学物質の血中濃度の測定が開始されていることから、油症患者におけるそれらの濃度と身体各症状や検査結果の平均値を求めると共に、それらの結果と、PCDF 等の化学物質との関連性について検証が行われている(6~15)。

2.1 油症患者の PCB 関連化合物の血中濃度 (2001~2003 年度の油症検診から)

油症患者の血液中の PCB 濃度、PCQ 濃度、PCD 濃度については、前段の生体濃度において、詳細に述べられていることから、本章では、2001~2003 年度の 3 年間の油症検診で測定された、延べ 626 名、計 358 名(2001 年度 78 名、2002 年度 279 名、2003 年度 269 名)の油症認定患者の血中 PeCDF 濃度等について言及する。

3 年間の油症検診では、51 名が 3 年間連続で、166 名が 3 年の内 2 年で、142 名が 1 年のみ、血中 PeCDF 濃度等を測定している。油症事件発生後、35 年以上が経過しているため、油症患者の特徴を正確に示すため、この 3 年間の検診結果から、複数回測定した受診者では算出された平均値を、1 年のみの受診者ではその結果を、それぞれ患者個人の代表値とし、油症患者全体のダイオキシン類の平均濃度が求められている。

その結果、2,3,4,7,8-PeCDF は 177.50 pg/lipids · g, Total PCDF は 264.26 pg/lipids · g, PCB は 3.14 ppb, polychlorinated quarterphenyls (PCQs) は 0.73 ppb とされている。PCDFs に含まれる 1,2,3,4,7,8-HxCDF は 54.75 pg/lipids · g, 1,2,3,6,7,8-HxCDF は 21.22 pg/lipids · g であり、2,3,4,7,8-PeCDF の TEQ 濃度は、88.74 ppb であった。

2,3,4,7,8-PeCDF の摂取後の最初の 15 年間に於ける平均的な半減期は 2.9 年、その次の 15 年間の半減期は 7.7 年とされている (4, 5)。血中 PeCDF の体内からの排泄速度等 (1, 4, 5) を考慮した場合、急激な減少は考えにくく、油症患者では現在でも一般人に比較して高濃度の PeCDF が血中に残存している。

事件発生後の時間経過により、自覚症状以外の診察所見や検査所見は軽快傾向に有り、一般人とほぼ同様となっていることから、原因物質を摂取した証拠として、現時点でも高値を示す血中 PeCDF 濃度が 2004 年 9 月に、油症診断基準に参考として追加されている (16)。

2.2 2001～2003 年度の検診結果の平均値と、血中 PeCDF 値と症状等の関係について

3 年間の検診データを用いて、患者毎に全検診項目に対して代表値を算出した上で、患者全体の全検診項目について平均値が計算されている (9, 10)。さらに、症状等と血中 PeCDF 値との関係をみるために、Total PCDF 値の対数値を従属変数として、性及び年齢に、その他の検診項目における各症状の有無を固定因子とした三元配置分散分析 (以下「分散分析」という) が行われている (9, 10)。

検診項目ごとの平均値や、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 値との関係は、以下のように整理されている。

① 検診票関係項目

尿検査に関する項目では、尿蛋白・尿糖・尿潜血、尿ウロビリノーゲン、尿 PH が、血液検査では、血沈 (2 時間)、血算、肝機能、脂質代謝、腎機能、尿酸値、電解質、血糖値、AFP はいずれも正常範囲内とされている。

分散分析では、PCB 濃度、ピーク 2、尿糖、血沈、チモール、Na の 6 項目が血中 Total PeCDF 濃度と有意差有 ($P < 0.05$) であるが、いずれの検査項目も平均値は正常範囲内であり、事件発生から 30 年以上が経過したことにより、血液検査データでは、血中の 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度以外は、特徴的な所見を示しにくくなっていると考えられている。

② 内科検診項目

内科の問診では、様々な症状等の有無が「1 = -、2 = +、3 = ++」として記録されている。患者全体の平均が、症状「+」を示す 2.0 以上を示した項目はないが、主訴の有無、全身倦怠感、頭重・頭痛、咳漱、喀痰、四肢しびれ感、関節痛、自覚症状その他、肝胆脾エコー所見等の項目では、平均値が 1.50 以上であり、症状は「±」と考えられている (9, 10)。診察所見でも、血圧・脈拍は正常範囲内であり、心音や呼吸音で異常をきたした人は少なく、また、腹部所見、神経学的所見、胸部 X 線、心電図所見の平均値も正常範囲内とされていた。便秘の頻度、四肢しびれ感、自覚症状その他、体重、肝胆脾エコーの 5 項目は、血中 Total PeCDF 濃度と有意差があったが、自覚症状は、一般的には検査により明確に診断することが難しく、また、加齢に伴う症状との判別も判断が難しい。そのため、四肢しびれ感と自覚症状その他は、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と関連があることから、油症による症状と推察されている。

③ 皮膚科検診項目

皮膚科検診の所見は、「1 = -、2 = ±、3 = +、4 = ++、5 = +++」として記録されているが、

表2.1 血中ダイオキシン類の濃度

| ダイオキシン類名 | 有効度数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 最大値 | TEF | TEQ 濃度 |
|----------------------------|------|-----------|-----------|----------|------------|---------|---------|
| 2,3,7,8-TCDD | 359 | 1.66 | 0.80 | 0.50 | 4.99 | 1 | 1.66 |
| 1,2,3,7,8-PeCDD | 359 | 11.00 | 6.13 | 0.99 | 46.03 | 1 | 11.00 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD | 359 | 2.58 | 1.54 | 1.00 | 9.65 | 0.1 | 0.26 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD | 359 | 49.68 | 40.00 | 4.88 | 289.77 | 0.1 | 4.97 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD | 359 | 4.45 | 3.37 | 1.00 | 41.00 | 0.1 | 0.45 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD | 359 | 47.41 | 33.90 | 8.54 | 327.48 | 0.01 | 0.47 |
| OCDD | 359 | 785.76 | 521.30 | 147.58 | 5,907.57 | 0.001 | 0.79 |
| 2,3,7,8-TCDF | 359 | 1.34 | 0.90 | 0.50 | 7.95 | 0.1 | 0.13 |
| PeCDF* | 359 | 0.91 | 0.72 | 0.50 | 4.89 | | |
| 2,3,4,7,8-PeCDF | 359 | 177.50 | 235.64 | 2.82 | 1,871.25 | 0.5 | 88.75 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF | 359 | 54.75 | 92.76 | 1.00 | 769.89 | 0.1 | 5.48 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF | 359 | 21.22 | 27.55 | 1.00 | 210.04 | 0.1 | 2.12 |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF | 359 | 1.40 | 0.90 | 1.00 | 10.29 | 0.1 | 0.14 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF | 359 | 1.01 | 0.14 | 1.00 | 3.39 | 0.1 | 0.10 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF | 359 | 3.08 | 3.43 | 1.00 | 38.42 | 0.01 | 0.03 |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF | 359 | 1.01 | 0.14 | 1.00 | 3.51 | 0.01 | 0.01 |
| OCDF | 359 | 2.02 | 0.26 | 2.00 | 5.55 | 0.001 | 0.00 |
| 3,4,4',5-TCB(81) | 359 | 5.46 | 2.69 | 5.00 | 41.02 | 0.0001 | 0.00055 |
| 3,3',4,4'-TCB(77) | 359 | 9.69 | 5.42 | 5.00 | 42.05 | 0.0001 | 0.00097 |
| 3,3',4,4',5-PeCB(126) | 359 | 100.39 | 70.61 | 5.00 | 560.94 | 0.1 | 10.04 |
| 3,3',4,4',5,5'-HxCB(169) | 359 | 188.69 | 142.38 | 12.70 | 1,070.32 | 0.01 | 1.89 |
| 2,3,3',4,4'-PeCB(105) | 279 | 3,990.07 | 3,190.08 | 497.15 | 21,534.86 | 0.0001 | 0.40 |
| 2,3,4,4',5-PeCB(114) | 279 | 2,465.23 | 2,179.28 | 100.17 | 18,389.77 | 0.0005 | 1.23 |
| 2,3',4,4',5-PeCB(118) | 279 | 18,849.19 | 14,208.08 | 1,918.07 | 100,390.50 | 0.0001 | 1.88 |
| 2',3,4,4',5-PeCB(123) | 279 | 327.23 | 251.71 | 5.00 | 1425.80 | 0.0001 | 0.03 |
| 2,3,3',4,4',5-HxCB(156) | 279 | 32,785.13 | 37,225.65 | 979.83 | 287,429.76 | 0.0005 | 16.39 |
| 2,3,3',4,4',5'-HxCB(157) | 279 | 9,260.47 | 10,998.22 | 275.84 | 92,578.68 | 0.0005 | 4.63 |
| 2,3',4,4',5,5'-HxCB(167) | 279 | 3,921.65 | 2,989.28 | 343.68 | 16,221.25 | 0.00001 | 0.04 |
| 2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(189) | 279 | 4,052.29 | 4,079.53 | 132.80 | 31,159.84 | 0.0001 | 0.41 |
| Total-PCDD | 359 | 902.58 | 559.58 | 181.05 | 6,268.57 | | |
| Total-PCDF | 359 | 264.26 | 350.98 | 12.10 | 2,758.78 | | |
| Total-PCDD-PCDF | 359 | 1,166.85 | 673.17 | 231.90 | 6,345.99 | | |
| Total-PCDDs-TEQ | 359 | 18.89 | 10.25 | 2.73 | 77.02 | | |
| Total-PCDFs-TEQ | 359 | 96.81 | 129.01 | 1.93 | 1,023.49 | | |
| Total-TEQ | 359 | 138.86 | 147.60 | 6.81 | 1,183.91 | | |

*PeCDF は、2,3,4,7,8-pentchlorodibenzofuran の略語。

「+」以上を意味する 3.0 以上の項目はなく、平均値の範囲は 1.11~1.57 であった。「かつての瘡癩様皮疹」は、平均値が 1.57 と「±」に近いが、最近の化膿傾向、最近の粉りゅう再発傾向、かつての色素沈着、黒色面皰、瘡癩様皮疹、癬痕化、色素沈着、爪変形の平均値はいずれも 1.50 未満と「-」に近いとされている。

分散分析では、血中 Total PeCDF 濃度と有意差があった項目は、最近の化膿傾向、最近の粉りゅう再発傾向、かつての瘡癩様皮疹、かつての色素沈着、黒色面皰（躯幹）、黒色面皰（その

表 2.2 各検査項目の平均値と、分散分析の結果一覧

| | 有効度数 | 平均値 | 三元配置分散 分析有意確率 |
|---------------|------|--------|------------------|
| <検診票> | | | |
| PCB 濃度 | 353 | 3.14 | 0.000** |
| 尿糖 | 356 | 1.19 | 0.027** |
| 血沈 2 時間 | 335 | 23.96 | 0.020** |
| Na | 359 | 141.25 | 0.040** |
| <内科検診> | | | |
| 四肢しびれ感 | 358 | 1.75 | 0.008** |
| 体重 | 359 | 56.16 | 0.038** |
| 肝胆脾エコー | 224 | 1.60 | 0.011** |
| <皮膚科検診> | | | |
| 最近の化膿傾向 | 357 | 1.21 | 0.047** |
| 最近の粉りゆう再発傾向 | 357 | 1.26 | 0.015** |
| かつての痤瘡様皮疹 | 357 | 1.57 | 0.024** |
| かつての色素沈着 | 354 | 1.45 | 0.008** |
| 黒色面皰（躯幹） | 357 | 1.29 | 0.000** |
| 黒色面皰（その他） | 310 | 1.11 | 0.002** |
| ざ瘡様皮疹（外陰部） | 358 | 1.18 | 0.007** |
| ざ瘡様皮疹（臀部） | 356 | 1.16 | 0.044** |
| 瘢痕化（躯幹） | 358 | 1.30 | 0.007** |
| 爪変形 | 358 | 1.34 | 0.027** |
| <歯科検診> | | | |
| 上歯肉色素沈着（びまん性） | 294 | 0.15 | 0.045** |
| 口蓋粘膜色素沈着（斑点状） | 294 | 0.00 | 0.027** |

<三元配置分散分析有意確率の欄について>

三元配置分散分析は、Total PCDF 値の対数値を従属変数に、性及び年齢を常に固定変数にして、この他に検診項目における各症状の有無をもう一つの固定因子として行った。

**有意確率<0.05で、交互作用がないもの

他)、痤瘡様皮疹（外陰部）、痤瘡様皮疹（臀部）、瘢痕化（躯幹）、爪変形の 10 項目とされている。

様々な皮膚症状は、塩素系化合物による症状として事件発生当初に観察され、油症診断基準にも含まれているが、「かつての痤瘡様皮疹」以外は平均値が正常に近く、現時点での有所見率も低く、現在では明らかな皮膚症状を呈しにくくなっていると考えられている（9～11）。

④ 歯科検診項目

問診や診察所見は、「1 = -、2 = +」、色素沈着所見は、「1 = -、2 = ±、3 = +、4 = ++、5 = +++」と記録されている。診察所見で平均値が「±」以上となる 1.50 以上、色素沈着でも平均値が「±」以上となる 2.0 以上の項目はなく、「下歯肉色素沈着」のみが「±」に近い 1.60 であった。

分散分析では、「上歯肉色素沈着（びまん性）」と、「口蓋粘膜色素沈着（斑点状）」の 2 項目が

血中 Total PeCDF 濃度との有意確率 0.05 未満を示したが、平均値では「下歯肉色素沈着」以外は全て正常に近く、歯科所見も皮膚科所見と同様に時間経過と共に症状が軽快していることが示唆されている (9, 10)。

⑤ 眼科検診項目

診察所見は、「1 = - , 2 = ± , 3 = + , 4 = ++ , 5 = +++」と記録されているが、「+」を示す平均値 3.0 以上の項目は見られていない (9, 10)。「眼脂過多」が「±」に近い 1.73 を示しているが、血中 Total PeCDF 濃度と有意差があった項目はなく、眼科的な症状は現時点ではほぼ消失しており、血中 Total PeCDF 濃度との関係も低いと考えられている (9, 10)。

2.3 油症患者の症状・徴候の比較；発症 20 年後 (1988 年) と約 35 年後 (2001~2003 年)

(表 2.3)

1988 年の油症検診での有所見率 (1) と 2001~2003 年度の内科、皮膚科、眼科の各症状・徴候の有所見率の比較から、時間経過による各種症状の有所見率の違いが確認されている (7, 8)。内科的な所見では、全身倦怠感、頭重・頭痛、四肢しびれ感、肝胆脾エコー所見が、両方の受検者の 50 % 以上で異常を示していた。咳嗽、喀痰は約 40 %、腹痛、下痢は約 30 % で訴えが見られていた。1988 年には 60 % 以上の有所見率であった「全身倦怠感」、「頭重・頭痛」、「四肢しびれ感」は、2001~2003 年の時点では漸減しているものの依然として 50 % 以上を示し、「咳嗽」や「喀痰」も 40 % 前後とされている。これらは、慢性期の症状として持続しているものと考えられている。また、肝胆脾エコー所見は 1988 年よりも有所見率が増加しており、今後、その異常所見の内容の解明が必要と考えられている。

皮膚科的な主訴では、「かつての瘡瘡様皮疹」(51.5 %)、「かつての色素沈着」(37.9 %) と、「かつての皮膚症状」の有所見率が高いとされている。最近の症状では、化膿傾向 (15.4 %) が 10 % を超えているが、黒色面皰、瘡瘡様皮疹、色素沈着、爪変形は 10 % 未満と、全体的に有所見率は低下傾向にある。眼科的な所見では、眼脂過多が 1988 年の 15.3 % と同程度の 16.0 % であるが、その他の有所見率はいずれも低下傾向で 2 % 未満とされている (9, 10)。

以上より、PeCDF 濃度などの塩素系化合物の血中濃度以外には血液検査等では大きな異常所見は見られない一方、全身倦怠感や頭重・頭痛、四肢しびれ感、喀痰、咳嗽等の自覚症状が残存し、肝胆脾エコーの有所見率が 50 % を超えていることから、今後これらの症状の変化について追跡調査が必要とされている。

2.4 油症検診における代表的な検査項目と、血中 PeCDF 濃度の高低との関係

各成分を代表する変数を抽出するために、241 の検診項目の内、頻度等に関する項目を除く 172 項目について主成分分析が行われ、さらに診断基準を参考に、固有値が 1 以上の 49 因子が抽出されている (12, 13) (表 2.4)。さらに、抽出された 49 因子と PCB 関連物質との関係を見るために、以下のパターンの目的変数の下に、ロジスティック回帰分析が行われている (9)。

表 2.3 現在の油症患者の症状・徴候の有所見率と、慢性期油症診断基準に合致あるいは関連する症状や徴候の有所見率の比較

| 症状・徴候 | 2001～2003年 | | | <参考；1988年データ>* | | |
|-----------------|------------|-----|-----|----------------|-----|-----|
| | 有所見率 | 症状有 | 受診者 | 有所見率 | 症状有 | 受診者 |
| <内科検診> | | | | | | |
| 1 全身倦怠感 | 62.10 % | 221 | 356 | 76.10 % | 194 | 255 |
| 2 頭重・頭痛 | 52.90 % | 189 | 357 | 67.30 % | 173 | 257 |
| 3 咳嗽 | 39.20 % | 140 | 357 | 51.00 % | 131 | 257 |
| 4 喀痰 | 42.60 % | 152 | 357 | 52.00 % | 133 | 256 |
| 5 腹痛 | 27.50 % | 98 | 357 | 43.20 % | 111 | 257 |
| 6 下痢 | 31.50 % | 112 | 356 | 42.00 % | 108 | 257 |
| 7 四肢しびれ感 | 53.60 % | 192 | 358 | 61.90 % | 159 | 257 |
| 8 月経異常 | 17.50 % | 20 | 114 | 19.30 % | 16 | 83 |
| 9 呼吸音 | 1.40 % | 5 | 354 | 2.70 % | 7 | 257 |
| 10 肝腫 | 0.60 % | 2 | 352 | 7.80 % | 20 | 257 |
| 11 脾腫 | 0.00 % | 0 | 352 | 0.00 % | 0 | 256 |
| 12 四肢感覚異常 | 10.30 % | 36 | 350 | 7.50 % | 19 | 253 |
| 13 肝胆脾エコー | 50.90 % | 114 | 224 | 33.70 % | 60 | 178 |
| <皮膚科検診> | | | | | | |
| 14 化膿傾向 | 15.40 % | 55 | 357 | 16.60 % | 41 | 247 |
| 15 かつての瘡瘡様皮疹 | 51.50 % | 184 | 357 | | | |
| 16 かつての色素沈着 | 37.90 % | 134 | 354 | | | |
| 17 黒色面皰（顔面） | 6.70 % | 24 | 358 | 12.10 % | 31 | 256 |
| 18 黒色面皰（耳介） | 5.60 % | 20 | 358 | 7.40 % | 19 | 256 |
| 19 黒色面皰（躯幹） | 5.30 % | 19 | 357 | 11.80 % | 30 | 254 |
| 20 黒色面皰（その他） | 3.50 % | 11 | 310 | 2.90 % | 4 | 139 |
| 21 瘡瘡様皮疹（顔面） | 5.30 % | 19 | 358 | 4.70 % | 12 | 255 |
| 22 瘡瘡様皮疹（外陰部） | 3.40 % | 12 | 358 | 4.70 % | 12 | 256 |
| 23 瘡瘡様皮疹（臀部） | 3.10 % | 11 | 356 | 3.50 % | 9 | 255 |
| 24 瘡瘡様皮疹（躯幹） | 3.40 % | 12 | 358 | 6.30 % | 16 | 255 |
| 25 瘡瘡様皮疹（その他） | 1.00 % | 3 | 309 | 1.50 % | 2 | 136 |
| 26 色素沈着（顔面） | 2.50 % | 9 | 358 | 2.70 % | 7 | 256 |
| 27 色素沈着（指爪） | 2.80 % | 10 | 358 | 2.30 % | 6 | 256 |
| 28 色素沈着（趾爪） | 3.60 % | 13 | 358 | 6.30 % | 16 | 256 |
| 29 色素沈着（その他） | 1.00 % | 3 | 301 | 0.00 % | 0 | 132 |
| 30 爪変形 | 7.30 % | 26 | 358 | 10.30 % | 26 | 253 |
| <眼科検診> | | | | | | |
| 31 眼脂過多 | 16.00 % | 57 | 356 | 15.30 % | 38 | 249 |
| 32 眼瞼浮腫 | 0.80 % | 3 | 356 | | | |
| 33 眼瞼結膜色素沈着 | 1.40 % | 5 | 356 | 4.40 % | 11 | 248 |
| 34 瞼板腺嚢胞形成 | 1.70 % | 6 | 356 | 12.00 % | 30 | 249 |
| 35 瞼板腺チーズ様分泌物圧出 | 1.40 % | 5 | 348 | 4.60 % | 9 | 196 |

*：<参考；1988年データ>は、油症研究—30年の歩み— 第8章 表8.1より

表2.4 主成分分析により抽出された因子一覧

| No. | 変数名 | No. | 変数名 |
|-----|---------------|-----|----------------|
| 1 | 下歯肉色素沈着有無 | 26 | 総コレステロール |
| 2 | 血糖値 | 27 | 咳嗽 |
| 3 | 腹痛 | 28 | 昭和43年以前の既往歴有無 |
| 4 | かつての色素沈着 | 29 | 瘡瘡様皮疹（その他） |
| 5 | 関節痛 | 30 | 上歯肉色素沈着（線状） |
| 6 | 上口唇色素沈着（びまん性） | 31 | 唾液腺チーズ様分泌物圧出 |
| 7 | 中性脂肪 | 32 | 肝腫大 |
| 8 | 喀痰 | 33 | 直接ビリルビン |
| 9 | MCV | 34 | 心音異常 |
| 10 | γ -GTP | 35 | K |
| 11 | 上口唇色素沈着（帯状） | 36 | 瘡瘡様皮疹（軀幹） |
| 12 | A/G比 | 37 | 色素沈着（指爪） |
| 13 | 全身倦怠感 | 38 | 咬合異常 |
| 14 | 色素沈着（趾爪） | 39 | 黒色面皰（その他） |
| 15 | 歯牙着色 | 40 | 尿蛋白 |
| 16 | 口蓋粘膜色素沈着有無 | 41 | 収縮期血圧 |
| 17 | 右頬粘膜色素沈着（帯状） | 42 | 歯痛有無 |
| 18 | 昭和43年以後の既往歴有無 | 43 | 眼瞼浮腫 |
| 19 | 歯科主訴有無 | 44 | 頭重頭痛 |
| 20 | 爪変形 | 45 | 内科主訴有無 |
| 21 | 四肢しびれ感 | 46 | 上口唇粘膜色素沈着（斑点状） |
| 22 | 色素沈着（顔面） | 47 | 黒色面皰顔面 |
| 23 | 眼脂過多 | 48 | 総ビリルビン |
| 24 | 呼吸音異常 | 49 | かつての瘡瘡様皮疹 |
| 25 | 左頬粘膜色素沈着（線状） | | |

- 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度；
 < 50 pg/g lipids 以上>, < 50 pg/g lipids 未満>の2区分（診断基準参考）
- PCB 濃度；< 2.0 ppb 以上>, < 2.0 ppb 未満>の2区分（中央値で区分）
- PCQ 濃度；< 0.10 ppb 以上>, < 0.10 ppb 未満>の2区分（診断基準参考）
- その他の検査項目；正常／異常の区分

また、主成分分析で抽出された49因子をそれぞれ目的変数とし、それ以外の48項目に2,3,4,7,8-PeCDF濃度、PCB濃度、PCQ濃度の3項目を加えて説明変数とした分析も併せて行われている（12, 13）。

① 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度（表2.5(1)）

2,3,4,7,8-PeCDF濃度を目的変数に、主成分分析で抽出された49因子、PCB濃度、PCQ濃度を説明変数とした場合、有意確率0.05未満となった項目は、PCB濃度やPCQ濃度、血糖値、関節痛、性別、呼吸音、カリウム、総コレステロールとされている。説明変数からPCB濃度とPCQ濃度を除くと、年齢、A/G比が、逆に、2,3,4,7,8-PeCDF濃度が説明変数の場合には、PCQ濃度、PCB濃度、関節痛、昭和43年以降の既往歴有無、A/G比、血糖値が目的変数の場

表 2.5 ロジスティック回帰分析の結果

(1) 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と関連のある項目

目的変数を 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度とし、主成分分析で抽出された因子を説明変数とした場合に、有意確率 0.10 未満を示した説明変数一覧

左記の分析において、説明変数から PCB 濃度、PCQ 濃度を除いた場合に、有意確率 0.10 未満を示した説明変数一覧

| 説明変数 | 有意確率 | 説明変数 | 有意確率 |
|----------------|---------|-----------------|---------|
| 1 PCB 濃度 | 0.000** | 1 かつての色素沈着 | 0.000** |
| 2 PCQ 濃度 | 0.000** | 2 年齢 | 0.000** |
| 3 血糖値 | 0.001** | 3 A/G 比 | 0.031** |
| 4 関節痛 | 0.001** | 4 全身倦怠感 | 0.032** |
| 5 性別 (女性) | 0.002** | 5 関節痛 | 0.034** |
| 6 総ビリルビン | 0.006** | 6 性別 | 0.066* |
| 7 黒色面皰 (顔面) | 0.008** | 7 右頬粘膜色素沈着 (帯状) | 0.068* |
| 8 かつての色素沈着 | 0.013** | | |
| 9 A/G 比 | 0.017** | | |
| 10 瘡瘡様皮疹 (躯幹) | 0.021** | | |
| 11 呼吸音 (異常) | 0.030** | | |
| 12 瘡瘡様皮疹 (その他) | 0.043** | | |
| 13 K | 0.044** | | |
| 14 かつての瘡瘡様皮疹 | 0.044** | | |
| 15 総コレステロール | 0.048** | | |
| 16 心音 | 0.091* | | |

* $P < 0.10$, ** $P < 0.05$ * $P < 0.10$, ** $P < 0.05$

※ 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度:

< 50pg/g lipids 以上>, < 50pg/g lipids 未満>の2区分
(診断基準 (14) を参考)

合に有意確率 0.05 未満を示している。

さらに、2,3,4,7,8-PeCDF, PCB, PCQ の各濃度と各種検診項目との関連性では、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度は、PCB 濃度や PCQ 濃度、既に診断基準に含まれる皮膚症状以外にも、血糖値、関節痛、総コレステロールとの関連が見られた。説明変数から PCB と PCQ を除くと、かつての色素沈着以外の皮膚症状との関連は見られないが、年齢や A/G 比、全身倦怠感、関節痛との関連が見られている。一方、PeCDF 濃度以外の項目が目的変数の場合には、関節痛、A/G 比、血糖値が有意確率 0.05 未満を示すため、関節痛と A/G 比は、2,3,4,7,8-PeCDF と関連があると推察されている。血糖値は、PCB 濃度と PCQ 濃度が説明変数に含まれる場合に有意確率 0.05 未満を示すが、PCB 濃度と PCQ 濃度を説明変数から除くと有意確率 0.05 未満を示さないため、血糖値は、相互に関連が強い PCB 濃度と PCQ 濃度の 2 つの変数の調整を行うために現れたものと考えられている (12, 13)。

② PCB 濃度について (表 2.5(2))

PCB 濃度が目的変数の場合、有意確率 0.05 未満の項目は、診断基準に含まれる項目 (2,3,4,7,8-PeCDF 濃度、喀痰、年齢、かつての色素沈着、性別、かつての瘡瘡様皮疹、色素沈着 (趾爪)、頭重・頭痛、膵臓腺チーズ様分泌物圧出、総ビリルビン、全身倦怠感) と、肝腫

表 2.5 ロジスティック回帰分析の結果 (つづき)

(2) PCB 濃度と関連のある項目

目的変数を PCB 濃度とし、主成分分析で抽出された因子を説明変数とした場合に、有意確率 0.10 未満を示した説明変数一覧

左記の分析において、説明変数から 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度を除いた場合に、有意確率 0.10 未満を示した説明変数一覧

| 説明変数 | 有意確率 | 説明変数 | 有意確率 |
|----------------------|---------|-----------------|---------|
| 1 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 | 0.000** | 1 年齢 | 0.001** |
| 2 喀痰 | 0.001** | 2 喀痰 | 0.002** |
| 3 年齢 | 0.001** | 3 かつての色素沈着 | 0.011** |
| 4 かつての色素沈着 | 0.001** | 4 総ビリルビン | 0.013** |
| 5 性別 | 0.004** | 5 PCQ 濃度 | 0.017** |
| 6 かつての瘡瘡様皮疹 | 0.006** | 6 色素沈着 (趾爪) | 0.022** |
| 7 色素沈着 (趾爪) | 0.011** | 7 関節痛 | 0.038** |
| 8 肝腫大 | 0.015** | 8 歯科主訴有無 | 0.039** |
| 9 頭重・頭痛 | 0.027** | 9 頭重・頭痛 | 0.041** |
| 10 膵板腺チーズ様分泌物圧出 | 0.036** | 10 膵板腺チーズ様分泌物圧出 | 0.043** |
| 11 総ビリルビン | 0.037** | 11 かつての瘡瘡様皮疹 | 0.053* |
| 12 全身倦怠感 | 0.042** | 12 黒色面皰 (その他) | 0.087* |
| | | 13 MCV | 0.092* |
| | | 14 尿蛋白 | 0.096* |

* $P < 0.10$, ** $P < 0.05$

※ PCB 濃度:

< 2.0 ppb 以上>, < 2.0 ppb 未満>の2区分
(中央値で区分)

* $P < 0.10$, ** $P < 0.05$

大であるとされている。説明変数から 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度を除くと、年齢のみとなり、逆に説明変数が PCB 濃度の際に有意確率 0.05 未満を示した目的変数は、PeCDF 濃度と眼脂過多とされている。

PCB 濃度は、かつての皮膚症状 (かつての色素沈着とかつての瘡瘡様皮疹) との関連が見られるが、現時点では、色素沈着 (趾爪) 以外の皮膚科的な症状との関連は見られず、また、説明変数から 2,3,4,7,8-PeCDF を除くと、喀痰、年齢、頭重頭痛、膵板腺チーズ様分泌物圧出、総ビリルビンとの関連が見られている。逆に、眼脂過多が目的変数の際に有意確率 0.05 未満を示したことから、PCB 濃度は現時点では眼科的な症状との関連が強いものと推察されている (12, 13)。

③ PCQ 濃度について (表 2.5(3))

PCQ 濃度が目的変数の場合、診断基準に含まれる項目 (2,3,4,7,8-PeCDF 濃度、歯牙着色、 γ -GTP・総ビリルビン、膵板腺チーズ様分泌物圧出、全身倦怠感、色素沈着 (趾爪)、右頬粘膜色素沈着 (帯状)、瘡瘡様皮疹その他、頭重頭痛) と、関節痛、総コレステロール、性別が有意確率 0.05 未満を示している。説明変数から PeCDF 濃度を除くと、総コレステロール以外は従来から診断基準に含まれる項目が有意確率 0.05 未満を示している。逆に、PCQ 濃度が説明変数の場合に有意確率 0.05 未満を示した目的変数は、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度、下歯肉色素沈着、総コレステロールの 3 項目とされている。

PCQ 濃度について、説明変数に 2,3,4,7,8-PeCDF の有無で比較した結果、歯牙着色と総コ

表 2.5 ロジスティック回帰分析の結果 (つづき)

(3) PCQ 濃度と関連のある項目

目的変数を PCQ 濃度とし、主成分分析で抽出された因子を説明変数とした場合に、有意確率 0.10 未満を示した説明変数一覧

左記の分析において、説明変数から 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度を除いた場合に、有意確率 0.10 未満を示した説明変数一覧

| 説明変数 | 有意確率 | 説明変数 | 有意確率 |
|----------------------|---------|------------------|---------|
| 1 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 | 0.000** | 1 かつての色素沈着 | 0.002** |
| 2 歯牙着色 | 0.001** | 2 歯牙着色 | 0.002** |
| 3 関節痛 | 0.007** | 3 PCB 濃度 | 0.005** |
| 4 γ -GTP | 0.008** | 4 痤瘡様皮疹 (躯幹) | 0.012** |
| 5 総ビリルビン | 0.017** | 5 腹痛 | 0.023** |
| 6 膵臓腺チーズ様分泌物圧出 | 0.018** | 6 色素沈着 (顔面) | 0.026** |
| 7 全身倦怠感 | 0.019** | 7 総コレステロール | 0.038** |
| 8 総コレステロール | 0.022** | 8 痤瘡様皮疹 (その他) | 0.071* |
| 9 色素沈着 (趾爪) | 0.037** | 9 上口唇色素沈着 (斑点状) | 0.084* |
| 10 性別 | 0.045** | 10 γ -GTP | 0.099* |
| 11 右頬粘膜色素沈着 (帯状) | 0.049** | | |
| 12 痤瘡様皮疹 (その他) | 0.067* | | |
| 13 頭重・頭痛 | 0.088* | | |

* $P < 0.10$, ** $P < 0.05$ * $P < 0.10$, ** $P < 0.05$

※ PCQ 濃度 (2分類) :

<0.10 ppb 以上>, <0.10 ppb 未満>の2区分
(診断基準 (14) を参考)

コレステロールの2項目は共通して関連が見られ、さらに総コレステロールが目的変数の場合に PCQ 濃度との関連も見られている。

総コレステロールは、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が目的変数の場合に関連性が見られているが、総コレステロールが目的変数の場合には、PeCDF 濃度との関連性は見られず、PCQ 濃度との関連性が見られている。PCQ の生化学的影響は、動物実験では中性脂肪の上昇のみとされているが (17)、中性脂肪と同じく脂質代謝の指標の一つである総コレステロールも、PCQ 濃度との関連が推察されている (12, 13)。

従来から油症に特徴的といわれ、診断基準に含まれている皮膚症状や歯科及び眼科の診察所見、血液検査所見等と、2,3,4,7,8-PeCDF 濃度、PCB 濃度、PCQ 濃度との関連性が確認された結果、現時点では、PeCDF 濃度は関節痛や A/G 比と、PCB 濃度は眼科的な症状と、PCQ 濃度は総コレステロールとの関連があるものと推察されている。

油症事件発生から 35 年以上が経過し、事件当時に体内に摂取された PCB 等の関連化学物質は、経年変化を経て徐々に排泄されていることや、油症に特徴的とされた症状が軽減していること、患者の加齢に伴う身体的な変化も現れているが 2,3,4,7,8-PeCDF などの類縁物質は高濃度を示していることから、今後もこれらの物質と油症患者の症状との関係についての解析を続けることが必要である。

文 献

- 1) 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆編 (2000) 油症研究 — 30年の歩み —. 九州大学出版会
- 2) Kuratsune M, Yoshimura H, Hori Y, Okumura M, Matsuda Y (1996) Yusho—A human disaster caused by PCB and related compounds. Kyushu University Press, Fukuoka.
- 3) Furue M, Uenotsuchi T, Urabe K, Ishikawa T, Kuwabara M (2005) Overview of Yusho. J Dermatol Sci Suppl 1, S3–S10.
- 4) Masuda Y (2005) Behavior and toxic effects of PCBs and PCDFs in Yusho patients for 35 years. J Dermatol Sci Suppl 1, S11–S20.
- 5) 飯田隆雄他 (2003) 「油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001年)」. 福岡医誌 94(5), 126–135.
- 6) Imamura T, Matsumoto S, Kanagawa Y, Tajima B, Matsuya S, Furue M, Oyama H (2006) A technique for identifying three diagnostic findings using association analysis. Med Biol Eng Comput. 2007 Jan; 45(1), 51–9. Epub 2006 Dec 15.
- 7) Kanagawa Y, Imamura T (2005) Relationship of clinical symptoms and laboratory findings with the blood serum levels of PCDFs in patients with Yusho. J Dermatol Sci Suppl 1, S85–S93.
- 8) 神奈川芳行, 今村知明 (2005) カネミ油症患者 (2001年78名, 2002年279名) の血中PCDFs値と臨床症状等との関係に関する研究. 福岡医誌 96(5), 169–179.
- 9) Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, Tajima B, Uenotsuchi T, Shibata S, Furue M. (2007) Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodibenzofuran in patients with Yusho. Environ Toxicol. 2007 Apr; 22(2): 124–31.
- 10) 神奈川芳行, 松本伸哉, 田島文一, 上ノ土武, 柴田智子, 古江増隆, 今村知明. (2007) 2001～2003年度に血中PCDFs値を測定したカネミ油症患者の平均値と現在残存する症状等との比較. 福岡医誌 98(5) 129–135.
- 11) 上ノ土武, 中山樹一郎, 旭 正一, 高路 修, 秋元隆道, 武藤正彦, 清水和宏, 片山一朗, 神崎保, 神奈川芳行, 今村知明, 古江増隆 (2005) 油症の皮膚症状: 皮膚症状と血中ダイオキシン濃度の関連性について. 福岡医誌 96(5), 164–168.
- 12) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, Tajima B, Fukiwake N, Shibata S, Uchi H, Furue M, Imamura T (2008) Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. Environmental Health, 7: 47.
- 13) 神奈川芳行, 松本伸哉, 赤羽 学, 小池創一, 吉村健清, 内 博史, 古江増隆, 今村知明 (2009) 2001年度～2004年度に血中PeCDF値を測定したカネミ油症認定患者の血液検査等の集計結果とその関係に関する研究. 福岡医誌 100(5), 166–171.
- 14) 松本伸哉, 神奈川芳行, 田島文一, 上ノ土武, 柴田智子, 古江増隆, 今村知明 (2007) カネミ油症患者における, ダイオキシン濃度と, 最近及び過去の臨床症状の関係. 福岡医誌, 98(5) 153–159.
- 15) 赤羽 学, 松本伸哉, 神奈川芳行, 戸高 尊, 平川博仙, 梶原淳陸, 小池創一, 古江増隆, 今村知明 (2009) 油症患者におけるPeCDF半減期の推定および二つの再吸収機構を考慮した排泄シミュレーション. 福岡医誌 100(5), 172–178.
- 16) 油症診断基準 (2004年9月29日補遺)
- 17) 国田信治, 榎本 隆 (1982) PCB関連物質の生体影響. 最新医学 57(12), 378–383.

第3章 油症患者における骨・関節症状の実態

岩本幸英，福士純一

骨・関節症状は，油症発生の初期より報告されている。油症発生直後の1969年に出された診断基準では，上眼瞼の浮腫や眼脂の増加，爪の変色などとともに，両肢の浮腫，そして関節痛という項目が含まれている(1)。また，1972年に改定された診断基準においても，自覚症状のなかに，全身倦怠感，頭痛，腹痛，手足のしびれとならび，関節の腫れおよび疼痛という項目が含まれており，油症発生の初期において，関節痛の訴えが多かったことが分かる(2)。その後の改定で，「時間の経過とともに症状と所見の変化がみられる」という文言に続き，参考となる自覚症状から関節痛という項目がなくなり(3)，以後数度にわたって改定されるも，診断基準の参考所見に関節痛は含まれていない(4, 5)。しかしながら，油症発生より40年が経過した現在でも多くの油症患者が骨・関節の症状を訴えており，その病態を把握し解決していくことが望まれている。ここでは，過去の知見と，最近の油症研究班の活動で明らかとなった知見とを紹介したい。

3.1 油症発生初期における骨・関節症状

貝原らは1968年から1981年までの間に九州大学病院整形外科を受診した油症患者16名について検討し，その所見を報告している(6)。その自覚症状は，関節痛6名，関節腫脹6名，背部あるいは腰部痛4名，関節雑音2名，手足のしびれ，足踵の疼痛，指がそっている各1名であった。関節痛の原因としては，2名に変形性関節症の変化を認め，残り4名には他覚的な所見を認めなかった。関節腫脹を訴えた6名のうち3名は，足関節部に粘液嚢炎を認め，残り3名は脛骨結節部の軟部腫瘍を認めた。さらに，関節腫脹を訴えなかった患者の中で3名に足関節部の粘液嚢炎が見いだされた。

足関節部の粘液嚢炎は正座による物理的刺激で生じやすく，日常診療において中年以降の女性でしばしば見受けられる。この検討で診断された6名も，すべて38歳から55歳までの女性であった。1976年の油症診断基準では，参考となる症状として粘液嚢炎が記載されており，貝原らの報告はこれを裏付けるものである。一方，脛骨結節部の軟部腫瘍の3名は，いずれも切除にて肉芽腫との診断であったが，詳細な病理学的検討は行われておらず，油症との関連については不明と考察されている。

3.2 現在の油症患者における骨・関節症状

2005年に，油症認定患者を対象としたアンケート調査が施行され，骨粗鬆症に関して①身長縮みの有無，②背中曲がりや痛みの有無，③些細なことでの骨折の有無について，そして関節障害に関して①関節痛の有無と②その部位について設問された。705名より有効回答が得ら

表 3.1 2,3,4,7,8-PeCDF の10倍増加に伴う各項目の性・年齢調整オッズ比

| 回答項目 | オッズ比 | (90%信頼区間) | 片側P値 |
|----------|------|-------------|-------|
| 身長縮み | 2.24 | (1.41~3.56) | 0.002 |
| 背中痛み | 1.12 | (0.71~1.76) | 0.34 |
| 背中曲がり | 1.34 | (0.90~2.02) | 0.11 |
| 転倒などでの骨折 | 0.92 | (0.60~1.41) | 0.37 |
| 関節痛み | 0.97 | (0.62~1.53) | 0.46 |
| 膝 | 1.94 | (1.32~2.85) | 0.002 |
| 足首 | 1.02 | (0.68~1.51) | 0.48 |
| 股関節 | 1.15 | (0.76~1.73) | 0.29 |
| 手首 | 1.11 | (0.72~1.70) | 0.35 |
| 手の指 | 1.64 | (1.10~2.46) | 0.02 |
| 肘 | 1.53 | (0.95~2.46) | 0.07 |
| 肩 | 1.07 | (0.74~1.54) | 0.38 |

れ、身長縮みを50.6%、背中や腰の痛みを75.1%、背中の曲がりを27.6%、転倒や些細なことでの骨折を19.5%に認めた。また、72.5%の患者がなんらかの関節痛を訴えていた(7)。血中ダイオキシン類レベルが判明している患者307名において、有訴割合とダイオキシン類レベルの関連を解析すると、血中2,3,4,7,8-PeCDFレベルの増加と身長縮みおよび膝関節の痛みの間には、それぞれオッズ比2.24及び1.94の関連が見いだされた(表3.1)。血中3,3',4,4',5-PeCBレベルの増加は背中痛み、背中の曲がり及び関節の痛みと、血中3,3',4,4',5,5'-HxCBレベルの増加は身長縮み、背中の曲がり及び膝の痛みと正の関連が見いだされ、ダイオキシン類濃度が増加するほど、骨・関節の愁訴が多くなる傾向が示された(7)。

骨粗鬆症が進行すると、腰背部に痛みを生じやすくなる。脊椎に圧迫骨折を生じると身長は低下し、背中も曲がってくる。また脊椎以外の部位でも、転倒などの軽微な外力によって骨折を生じやすくなる。血中ダイオキシン類濃度の増加と、身長縮み、背中痛み及び背中の曲がりとの間に正の関連があることは注目すべき知見であり、これらの症状がどのような病態に由来するのか、すなわち骨粗鬆症あるいは変形性脊椎症といった器質的疾患の有無について、さらなる評価をする必要がある。骨粗鬆症に関する評価として、次節で述べるように骨密度測定が2007年より開始されている。

関節痛については、特に膝の痛みと3種類すべてのダイオキシン類レベルとの間に正の関連が見られた。台湾油症におけるアンケート調査でも、男性油症患者において関節炎が多いことが報告されている(11)。油症患者の関節痛の原因はアンケートからは明らかではないが、TCDDの作用のひとつに関節滑膜のダイオキシン受容体AhRを介してIL-1bやIL-6といった炎症性サイトカインを誘導することが報告されており(14)、興味深い。疼痛の背景にある器質的疾患の可能性としては、変形性関節症や滑膜炎、関節周囲の骨壊死などが考えられ、今後の整形外科的検診による評価が望まれる。

3.3 油症患者における骨密度

骨・関節関連の症状、とくに骨粗鬆症に関連した愁訴が多いことを背景に、2007年度に福岡県と長崎県の一斉検診時に骨密度測定が行われた。測定に参加したのは男性146名、女性211名、合計357名で、平均年齢は62.7歳（男性60.3歳、女性64.4歳）であった。測定結果は、若年成人（20～44歳）の平均骨密度（YAM）に対する相対値であるTスコア、同一年齢の平均骨密度に対する相対値であるZスコア、という形で評価されている。

TスコアがYAM70～80%の骨量低下を男性17名（11.6%）、女性42名（19.9%）に、YAM70%未満の低下を男性7名（4.8%）、女性では80名（37.9%）に認めた。この割合は福岡県、長崎県ともに、ほぼ同様であった。年代別に骨密度を比較すると（図3.1）、男性においては60歳以降で骨粗鬆症閾とされるYAM70%未満の骨密度を認めるものの、83%の患者で正常な骨密度であった。女性においては50歳代より骨密度低下が見られ、60歳代以降で急増し、全体では58%の患者で骨粗鬆症閾の骨密度を認めた。骨密度の分布においては、男女ともに年齢が高いほどTスコアは減少し、強い負の相関を認めた。Zスコアはばらつきがあるものの平均は男性0.2480、女性0.0937と、ほぼ0に近かった（図3.2）。認定患者246名と未認定患者111名のZスコアを比較すると、男女ともに認定・未認定の間で有意な違いを認めなかった（8）。

検診の結果から受診者のうち男性の約20%、女性では約60%と、相当数の油症患者において骨密度低下があることが明らかとなった。特に60歳以降の女性受診者の55%に、YAM70%未満の骨密度低下を認めたことは、骨折予防の観点から重要な意味をもつ。大半の患者が骨粗鬆症薬を内服していたが、特に高齢女性の患者に対しては、積極的に骨密度検診を勧めるとともに、適切な治療を推奨する必要がある。

骨密度は骨を作る骨芽細胞と、骨を吸収する破骨細胞の機能のバランスによって調整されるが、ダイオキシン類受容体であるAhRは、どちらの細胞にも発現している。骨芽細胞への作用として、TCDDがマウス（16）やラット（13）の骨の成長を阻害し、ラット骨芽細胞の分化を阻害することが報告されている（10）。同じくAhRリガンドである3MC（3-methylcholanthrene）は、骨芽細胞の増殖と分化を抑制し（16）、破骨細胞分化に必要なRANKL（Receptor Activator for NF κ B Ligand）の発現を低下させる（17）。一方、破骨細胞に対しての作用としては、成熟した破骨細胞に対しては短期間での影響はなかったとするもの（12）もあれば、間葉系幹細胞から破骨細胞への分化を抑制したという（15）報告もあり、一定の見解は得られていない。ヒトに関する知見としては、グリーンランドのイヌイットにおける調査で、PCB153と骨密度とが逆相関するものの、性別や体重、治療の既往などを考慮した多変量解析を行うと相関がなかったと報告されており、解析の難しさが示されている（9）。現時点では、油症患者における骨密度低下が、ダイオキシン類曝露に関連するか否かは明らかでないが、性別、閉経の有無や生活習慣、骨粗鬆症に対する内服薬の有無などを考慮にいたした上で、ダイオキシン類濃度との関連についての解析を行うことが計画されている。

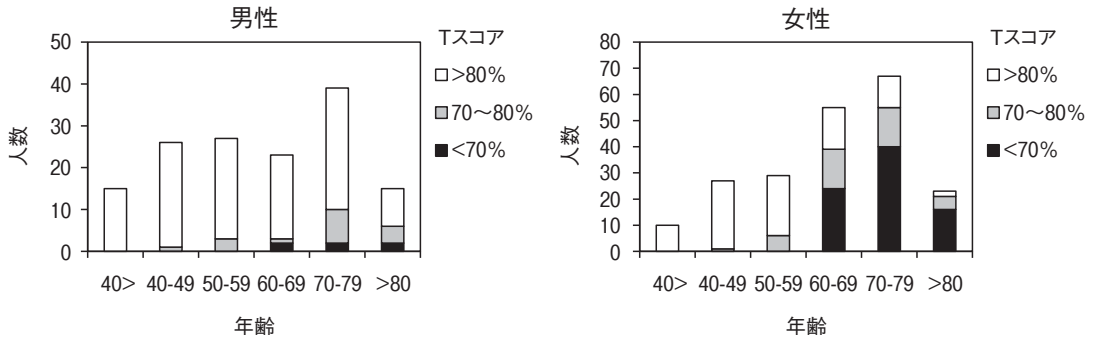


図 3.1 性・年齢別の骨密度分布

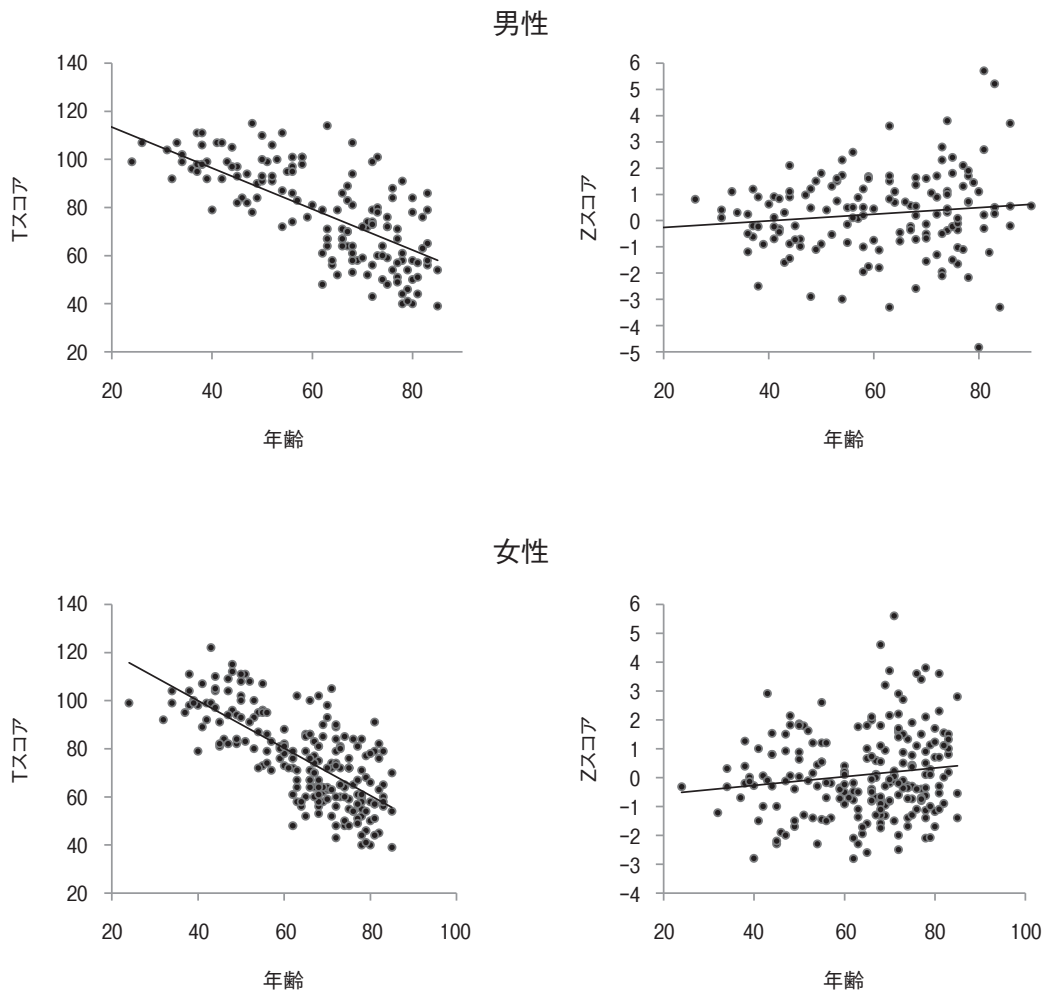


図 3.2 TスコアとZスコアの分布

文 献

- 1) 勝木司馬之助 (1969) 「油症」診断基準と油症患者の暫定的治療指針. 序言, 福岡医誌 60, 403-407.
- 2) 占部治邦 (1974) 油症診断基準と油症治療指針 (昭和47年10月26日改訂). 序言, 福岡医誌 65, 1-4.
- 3) 杉山浩太郎 (1977) 油症診断基準 (昭和51年6月14日補遺) 油症治療研究班. 序言, 福岡医誌 68, 93-95.
- 4) 吉村英敏 (1983) 油症診断基準 (昭和56年6月16日追加) 油症治療研究班. 序言, 福岡医誌 74, 189-192.
- 5) 倉恒匡徳 (1987) 油症治療指針および油症患者の生活指針 (昭和61年6月6日). 序言, 福岡医誌 78, 181-183.
- 6) 貝原信紘, 香月一朗, 佛淵孝夫 (1981) 油症患者の骨関節症状とその治療. 福岡医誌 72, 235-236.
- 7) 岩本幸英, 福士純一 (2007) 油症骨・関節病変の臨床的研究. 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究. 平成18年度 総括・分担研究報告書, 30-33.
- 8) 岩本幸英, 福士純一, 徳永章二 (2009) 油症患者における骨密度の評価. 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究. 平成20年度 総括・分担研究報告書, 59-62.
- 9) Cote S, Ayotte P, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Petersen HS et al (2006) Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri- and postmenopausal Inuit women from Greenland. *Environ Health* 5: 33.
- 10) Gierthy JF, Silkworth JB, Tassinari M, Stein GS, Lian JB (1994) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibits differentiation of normal diploid rat osteoblasts in vitro. *J Cell Biochem* 54: 231-238.
- 11) Guo YL, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ (1999) Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-Up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ Health Perspect* 107: 715-719.
- 12) Ilvesaro J, Pohjanvirta R, Tuomisto J, Viluksela M, Tuukkanen J (2005) Bone resorption by aryl hydrocarbon receptor-expressing osteoclasts is not disturbed by TCDD in short-term cultures. *Life Sci* 77: 1351-1366.
- 13) Jamsa T, Viluksela M, Tuomisto JT, Tuomisto J, Tuukkanen J (2001) Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on bone in two rat strains with different aryl hydrocarbon receptor structures. *J Bone Miner Res* 16: 1812-1820.
- 14) Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H et al (2008) A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1317-1322.
- 15) Korkalainen M, Kallio E, Olkku A, Nelo K, Ilvesaro J, Tuukkanen J et al (2009) Dioxins interfere with differentiation of osteoblasts and osteoclasts. *Bone* 44: 1134-1142.
- 16) Naruse M, Ishihara Y, Miyagawa-Tomita S, Koyama A, Hagiwara H (2002) 3-Methylcholanthrene, which binds to the arylhydrocarbon receptor, inhibits proliferation and differentiation of osteoblasts in vitro and ossification in vivo. *Endocrinology* 143: 3575-3581.
- 17) Naruse M, Otsuka E, Ishihara Y, Miyagawa-Tomita S, Hagiwara H (2004) Inhibition of osteoclast formation by 3-methylcholanthrene, a ligand for arylhydrocarbon receptor: suppression of osteoclast differentiation factor in osteogenic cells. *Biochem Pharmacol* 67: 119-127.

第4章 油症における産科・婦人科系の異常

月森清巳，諸隈誠一，大寺由佳

油症発生当初の女性患者では，月経周期の異常，過多月経・過少月経などの量的異常，月経持続期間の異常など女性性機能異常が高率に認められることが報告されている(1, 2)。また，油症妊婦においては妊娠高血圧症候群発症や死産が増加する。さらに油症妊婦からの出生児は子宮内での発育が抑制されるとともに，黒褐色の皮膚の色素沈着が認められ，black baby または Cola baby と呼ばれた。このように油症発生当初の女性患者では様々な産科・婦人科系の異常をきたすことが報告されている。本章では，油症患者における産科・婦人科系の異常について，最近10年間で得られた新たな知見を中心に述べる。

4.1 油症における妊娠異常と胎児・新生児異常

油症患者における妊娠異常（人工流産，自然流産，早産，死産）の実態および油症患者から出生した児の性比について調査し，検討を加えた。

4.1.1 妊娠異常

ヒトがダイオキシン類に曝露した例は，カネミ油症，台湾の Yucheng とイタリアの Seveso 事故が世界で最も知られている。Yucheng の原因物質は，油症の原因物質と極めて類似しており，Polychlorinated biphenyls (PCBs) や Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) が主なものである(3)。Yucheng では，死産の割合が正常より高いことが報告されている(4)。一方，イタリアの Seveso 事故では，自然流産や死産の割合は正常と変わらないとされている(5)。このようにヒトではダイオキシン類の妊娠に及ぼす影響は定まっていない。

2004年に，油症患者の妊娠経験者602人に聞き取り調査し，回答のあった214人(512妊娠)を対象として妊娠の異常について分析した(6)。妊娠した時期が①1968年の油症発生前10年間，②発生直後から10年以内，③発生後10～20年間，④発生から20年以降という4つの期間に分類して妊娠の異常（人工流産，自然流産，早産，死産）の割合を調査した。

油症発生前10年間における人工流産，自然流産，早産，および自然流産と死産を合わせた胎児死亡の発症率は各々5.4%，7.3%，0.6%，1.1%であった(図4.1)。発生が公になった直後から10年以内に妊娠した場合は，人工流産，自然流産，早産および胎児死亡の発症率は各々17.2%，13.9%，4.6%，2.3%で，油症発生前10年間と比較して高率であった。一方，油症発生から10年以上経った場合には，妊娠異常の発症率は発生前と比べて大きな差はなかった。油症発生後に妊娠異常を起こす危険度（オッズ比）を算出すると，発生が公になった直後から10年以内に妊娠した場合は，発生前と比較すると人工流産は5.93倍，自然流産は2.09倍，早産は5.7倍，また胎児死亡は2.11倍も起こりやすいことが分かった(表4.1)。一方，発生から

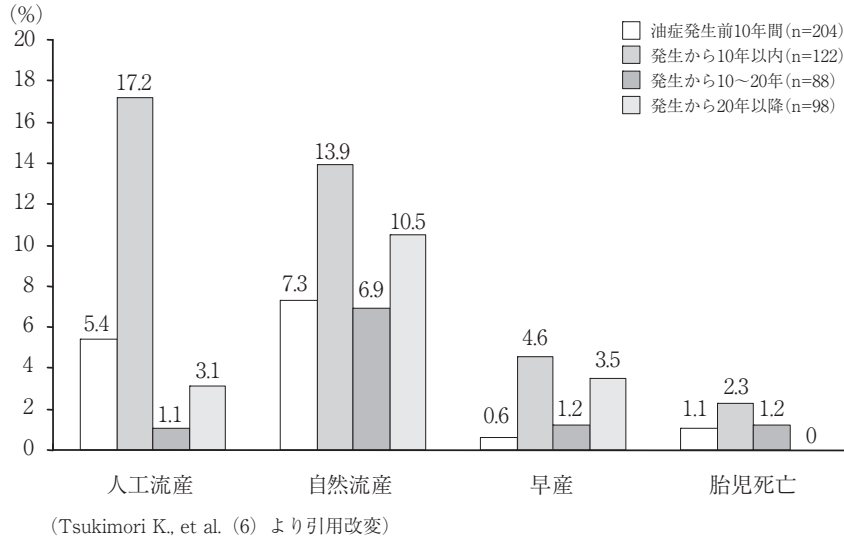


図4.1 油症患者における妊娠異常の発症率

表4.1 油症発生後に妊娠異常を起こす危険度（オッズ比）

| 妊娠異常 | 油症発生前10年間 | 発生から10年以内 | 発生から10~20年 | 発生から20年以降 |
|------|-------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 人工流産 | 1(Referent) | 5.93 (2.21~15.91) p < 0.001 | 0.22 (0.02~1.90) p = 0.17 | 0.70 (0.16~3.08) p = 0.63 |
| 自然流産 | 1(Referent) | 2.09 (0.84~5.18) p = 0.11 | 1.00 (0.32~3.09) p = 1.00 | 1.22 (0.41~3.63) p = 0.72 |
| 早産 | 1(Referent) | 5.70 (1.17~27.79) p = 0.03 | 1.46 (0.20~10.49) p = 0.70 | 2.09 (0.33~13.20) p = 0.43 |
| 胎児死亡 | 1(Referent) | 2.11 (0.92~4.87) p = 0.08 | 1.02 (0.37~2.84) p = 0.97 | 1.01 (0.37~2.78) p = 0.98 |

(Tsukimori K, et al (6) より引用改変)

10年以上経った場合には、発生前と比べて大きな差はなかった。

2001年の油症検診で測定した血中ダイオキシン類濃度をもとに妊娠した時の血中ダイオキシン類濃度を推定すると、油症発生直後から10年以内に妊娠した場合には、2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran (PeCDF)濃度は2899.3 pg/g lipids、3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126)濃度は336.4 pg/g lipids、3,3',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (PCB-169)濃度は759.6 pg/g lipidsで、一般集団の値と比べて8~400倍も高いことが分かった(図4.2)。これらダイオキシン類濃度は油症発生から10年以内の妊娠、発生後10~20年間の妊娠、発生から20年以降の妊娠の順に減少したが、発生から20年以降に妊娠した場合でも一般集団に比べてPeCDF濃度は5.4倍、PCB-126濃度は1.45倍、PCB-169濃度は1.90倍高いことが分かった。また、血

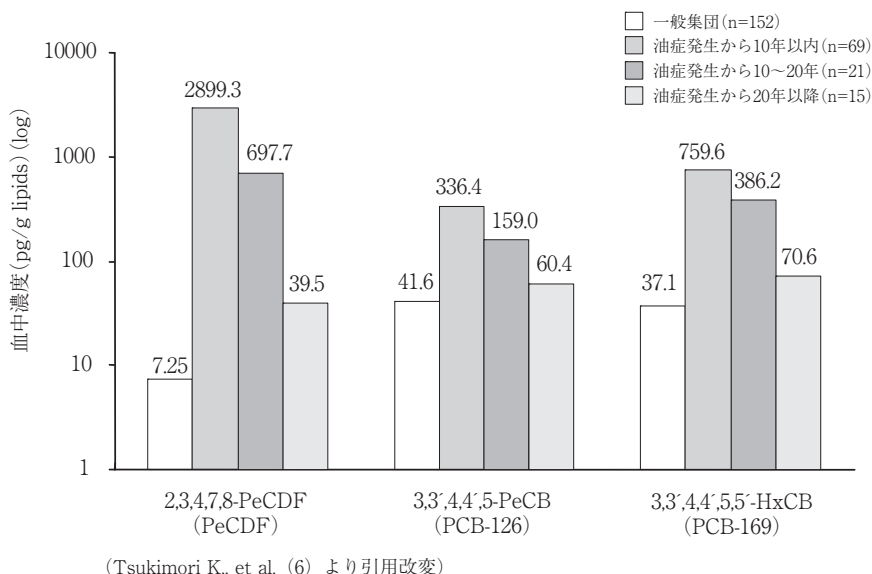


図 4.2 妊娠時の血中ダイオキシン類推定濃度

表 4.2 血中ダイオキシン類濃度と妊娠異常の発症との関連

| 妊娠異常 | PeCDF | PCB-126 | PCB-169 |
|------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Odds ratio (95% CI) | Odds ratio (95% CI) | Odds ratio (95% CI) |
| 人工流産 | 1.82 (1.21~2.74) p < 0.01 | 4.14 (1.30~13.19) p = 0.02 | 3.47 (1.58~7.61) p < 0.01 |
| 自然流産 | 1.60 (1.10~2.33) p = 0.01 | 2.52 (0.92~6.87) p = 0.07 | 2.28 (1.09~4.75) p = 0.03 |
| 早産 | 1.98 (1.03~3.80) p = 0.04 | 4.90 (0.93~25.75) p = 0.06 | 4.12 (1.19~14.30) p = 0.03 |
| 胎児死亡 | 1.70 (1.18~2.46) p < 0.01 | 2.99 (1.16~7.73) p = 0.02 | 2.68 (1.32~5.48) p < 0.01 |

PeCDF: 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran, PCB-126: 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl, PCB-169: 3,3',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl.

ダイオキシン類濃度が10倍になった場合の妊娠異常を起こす危険度(オッズ比)を示す。
(Tsukimori K, et al (6) より引用改変)

中ダイオキシン類濃度と妊娠異常の発症との関連について検討すると、ダイオキシン類濃度が10倍になると人工流産は1.82~4.17倍、自然流産は1.60~2.52倍、早産は1.98~4.90倍、また胎児死亡は1.70~2.99倍も起こりやすいことが分かった(表4.2)。これらの結果から、高濃度のダイオキシン類曝露では流産、早産、胎児死亡といった妊娠異常をきたすと考えられた。

動物実験では、妊娠中にダイオキシン類を投与すると流産、死産、新生仔の体重減少をきたすことが報告されている(7, 8)。ダイオキシン類は妊娠の維持に欠かせない女性ホルモンのエス

トロゲンの働きに拮抗する作用があること (9), また動物実験では子宮筋の収縮を起こすプロスタグランジンという生理活性物質の発現量を増やすこと (10) が分かってきた。これらが流産や死産の要因ではないかと考えられている。

4.1.2 出生児の性比

ダイオキシンやダイオキシン関連化合物の、次世代に対する影響について社会的関心が高まっている。Yucheng, Seveso 事故, ロシアやオーストリアの塩素痤瘡コホートでは, 20代の前半までにダイオキシン類に曝露した男性が父親である場合には, 男児が生まれる割合が有意に低下していることが報告されている (11~14)。一方で, 女性がダイオキシン類に曝露した場合には生まれる児の男女比については影響が認められないことが報告されている (15, 16)。油症患者においては, 吉村ら (17) は 1968 年から 1977 年の間に, 油症患者から出生した児 85 人における男女比を調査し, 一般集団と明確な差はないと報告している (18)。しかしながら, 曝露者が父親か母親か, あるいは親の曝露時の年齢との関連についての検討はまだ行われていない。

1969 年から 2002 年の間に出生した, 少なくとも片方の親が油症患者である児 417 例を対象として男女比について検討した (18)。その内訳は, 父親のみが油症患者 195 例, 母親のみが油症患者 186 例, 両親ともに油症患者 36 例であった。

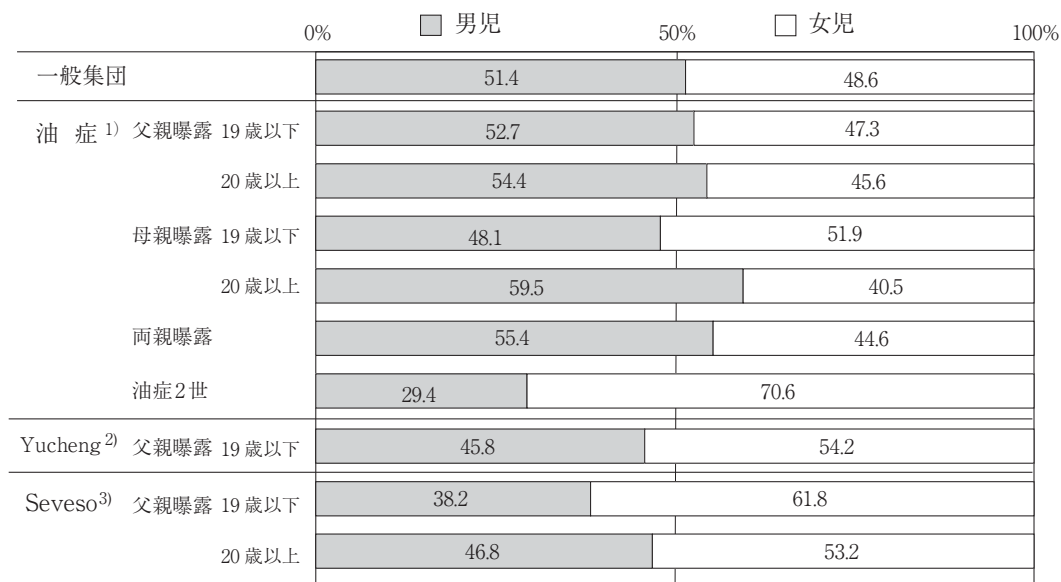
油症患者から出生した児において男児が占める割合は, 19 歳以下で父親が曝露した場合は 52.7% (男児 194 例, 女児 174 例), 20 歳以上で父親が曝露した場合は 54.4% (男児 43 例, 女児 36 例), 19 歳以下で母親が曝露した場合は 48.1% (男児 168 例, 女児 181 例), 20 歳以上で母親が曝露した場合は 59.5% (男児 22 例, 女児 15 例), 両親が曝露した場合は 55.4% (男児 36 例, 女児 29 例) で, 一般集団の男児が占める割合 51.4% と比して有意な差はなかった (図 2.4.3)。

一方, 油症患者から出生した児が母親であった場合, すなわち PCB やダイオキシンの汚染油に直接曝露されていない油症 2 世から出生した児において男女比をみると, 男児が占める割合は 29.4% (男児 5 例, 女児 12 例) で, 男児が生まれる割合が低下していた。

ダイオキシンやダイオキシン関連化合物がどのようにして児の男女比に影響を及ぼすのかそのメカニズムについては解明されていない。最近の一般集団における観察から, 妊娠時の母体血中 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) 濃度が高い場合には男児が生まれる割合が低下することが報告されている (19)。男児が生まれる割合が低下する機序としては, Y 染色体の受精障害あるいは胎芽期における男児の生育障害が関わっていることが示唆されている。今回の油症コホートで, Yucheng や Seveso 事故とは異なり, 油症患者から出生した児の男女比に有意な差が認められなかった理由については今後検討を加える必要がある。加えて, PCB やダイオキシン類に直接曝露されていない油症 2 世から出生した児においても男女比に影響を及ぼすのか否か明らかにするとともに, 次世代, 次々世代への健康影響についても観察する必要がある。

4.2 油症における女性性機能

油症患者における初経年齢, 閉経年齢, 月経異常について調査した。



1) Uenotsuchi T, et al (18)

2) del Rio Gomez I, et al (12)

3) Mocarrelli P, et al (11)

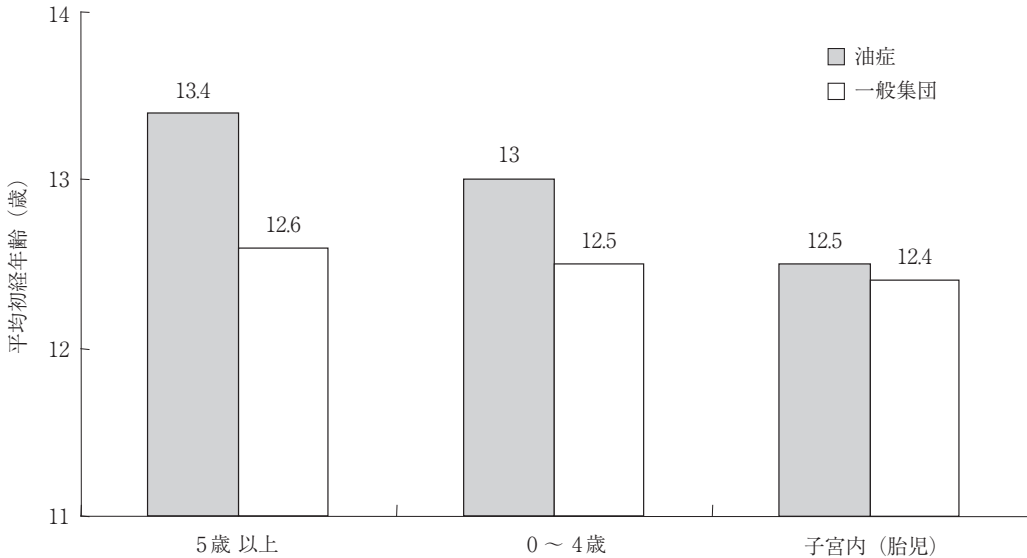
図4.3 油症, Yucheng, Seveso 患者から出生した児の性比

4.2.1 初経年齢

ヒトにおけるダイオキシン類と性成熟との関連について、1973年にMichiganで発生したpolybrominated biphenyls (PBBs)曝露における検討では、PBBsの血中濃度が高い母親から出生した児の初経年齢は早くなることが報告されている(20)。一方、Yuchengにおける検討では、出生後に曝露した児の初経年齢は曝露していない児と有意差がないことが報告されている(4)。また、Sevesoで発生したTCDD曝露における検討では、TCDD血中濃度と初経年齢には有意な相関がないと報告している(21)。このように、PCBsおよびダイオキシン類がヒト女性の性成熟過程に及ぼす影響については明らかになっていないのが現状である。

2005年に行った油症患者に対する婦人科問診調査のなかで、本人回答または母親による代理回答が得られた287名のなかで、油症曝露(1968年)以降に初経となった104例を検討した(22)。油症発生時の年齢によって①5歳以上、②0~4歳、③子宮内曝露、の3群に分けた。初経年齢(平均値±SD)は、5歳以上64例で13.50±1.41歳、0~4歳28例で12.93±1.19歳、子宮内曝露12例で12.29±1.05歳であり、順に初経年齢平均値が減少していた。3群間の初経年齢平均値の違いは統計学的に有意であった(p=0.008)。各群の平均初経年齢を全国平均初経年齢(23)と比較すると、5歳以上曝露群では約1年遅く、0~4歳時曝露群、子宮内曝露群ではほぼ同じであった(図4.4)。

次に、血中ダイオキシン類濃度の測定を行った25名について、初経年齢との関連を検討した。



一般集団のデータは、油症各群における初経開始年の中央値（5歳以上：1972年，0～4歳：1977年，子宮内：1982年）における日本人の平均初経年齢を示す。

図4.4 油症患者における初経年齢

油症発症時の年齢を5歳以上と0～4歳に分類し、油症発症時および初経時の推定血中ダイオキシン類濃度を3異性体（PeCDF, PCB-126, PCB-169）について解析した。油症発症時と初経時の血中濃度の推定は時間あたり一定の減少率を仮定した一次コンパートメントモデルによった。油症発症時の推定血中ダイオキシン類濃度は油症曝露年齢が高い群（5歳以上）の方が低い群（4歳以下）より高かった。しかしながら、いずれの油症発症時年齢群もダイオキシン類濃度と初経年齢との間に関連性を認めなかった。

ラットを用いた検討では、子宮内あるいは母乳によるPCBs曝露を受けた雌仔の膣口（vaginal opening）の形成および性周期（estrous cyclicity）の開始が遅れることが報告されている（24, 25）。

今回の検討では、5歳以上で油症に曝露した場合は初経年齢が遅くなる可能性はあるが、ダイオキシン類濃度と初経年齢との間に関連性を認めなかった。PCBsおよびダイオキシン類がヒト女性の性成熟過程に及ぼす影響については、次世代、次々世代も含めた長期的なフォローアップが必要であると考えられる。

4.2.2 閉経年齢

ダイオキシン類はホルモン様作用を有することからヒトの生殖現象に影響を及ぼすのではないかと危惧されている。Sevesoで発生したTCDD曝露における検討では、TCDD曝露群では対照群と比較して閉経年齢が早くなることを報告している（26）。一方、Michiganで発生したPBBs

曝露および台湾 Yucheng における検討では、閉経年齢は曝露群と対照群の間に有意な差はないと報告している (4, 27)。

このように、PCBs およびダイオキシン類がヒト女性の閉経過程に及ぼす影響については明らかになっていないのが現状である。

2005 年に行った婦人科問診調査において、本人回答が得られた 287 名のなかで、油症曝露 (1968 年) 時年齢が 40 歳未満の 191 例を解析の対象とし、油症曝露時の年齢と閉経年齢の関係について検討した (28)。自然閉経年齢 (平均値 \pm SD) は、0~19 歳時曝露群 (47.7 ± 6.2 歳), 20~29 歳時曝露群 (49.6 ± 3.0 歳), 30~39 歳時曝露群 (50.3 ± 4.2 歳) で、各群間に有意な差を認めなかった。また、早発閉経 (40 歳未満に閉経) は 0~19 歳時曝露群 2 例 (3.5%), 20~29 歳時曝露群 1 例 (2.0%), 30~39 歳時曝露群 1 例 (1.4%) に認められた。

日本産科婦人科学会の報告 (29) によると、日本人女性の平均閉経年齢は 49.47 歳。50% 閉経 (50% の人が閉経) は 50.54 歳, 10% 閉経は 45.34 歳, 90% 閉経は 56.34 歳である。初経年齢が時代とともに低年齢化したのに対し、閉経年齢はほとんど変化せず、世界的にみてもいずれの国も 50 歳前後で地域差も認められない。これらの成績から、閉経の平均年齢には油症曝露の影響はないことが考えられる。早発閉経については、Rochester における前向き追跡調査によれば、その頻度は 30 歳までで 1,000 人に 1 人, 40 歳までで 100 人に 1 人であると報告されている (30)。わが国における川崎市北部 3 区で行った一般住民調査 (全 50 歳女性 1,436 人対象の自記式郵送調査) によれば (31), 40 歳未満の自然閉経は 0.54% であった。早発閉経の頻度は、0~19 歳時曝露群 3.5%, 20~29 歳時曝露群 2.0%, 30~39 歳時曝露群 1.4% で、症例数は少ないもののわが国における頻度より多く認められた。これらの成績から、油症曝露では早発閉経をきたす可能性があることが示唆された。今後、血中ダイオキシン類濃度と閉経年齢との関連について検討することが必要であると考えられる。

4.2.3 月経異常

2005 年に福岡県および長崎県油症患者を対象として婦人科疾患罹患の実態についてアンケート調査が行われ 336 名より回答が得られた。それによると、油症曝露前と曝露後における月経に関する異常 (月経不順, 過多月経, 月経痛) に関する調査では、曝露後は月経不順は 23.0% (70/305 例), 過多月経は 24.6% (76/306 例), 月経痛は 46.4% (140/302 例) に認められた (32)。楠田らは、1970 年 (油症発生 2 年後) に油症女性患者と月経異常について検討し、81 名のうち 47 名 (58%) に月経不順が認められたことを報告している (1)。このことは、油症患者の長期的なフォローアップでは月経不順の発現頻度が減少することを示している。一方、月経量の異常、月経痛については患者の主観的な要因が強く、月経痛に関しては程度の差こそあれ 60~70% の女性に自覚されると報告されている (33)。

今回の検討では後述するように過多月経・月経痛をきたす器質的な疾患である子宮筋腫・子宮内膜症の合併頻度は高くないことから、油症患者における月経異常および月経随伴症状の発現頻度は高くないと考えられる。

4.3 油症における婦人科疾患

油症患者における婦人科疾患（子宮内膜症，子宮筋腫，子宮頸がん，子宮体がん，卵巣がん）について調査した。

ヒトにおけるダイオキシンやダイオキシン関連化合物の，婦人科疾患との関連については Seveso 事故でのダイオキシン被害における研究があり，子宮内膜症に関しては手術所見や超音波検査所見から診断された 19 人の内膜症症例と，子宮内膜症がないと診断された 277 名の住民との比較が行われた。TCDD 血中濃度が高い群では子宮内膜症のリスクは約 2 倍であったが統計的に有意ではなかった (34)。子宮筋腫に関しては，曝露群に子宮筋腫の発生率が低く，さらに血清中ダイオキシン濃度が高いほうが，子宮筋腫の発生率が低い傾向が見られた (35)。

また，子宮体がん，卵巣がんに関しては，ダイオキシンによる汚染地域別に検討した研究で，汚染地域での子宮体がんの発症リスクは 0.5，卵巣がんの発生リスクは 0.7 と低下していた (36)。しかしながら，いずれも有意な値ではなく一定の見解には至っていない。

2005 年に油症患者 605 名を対象として婦人科疾患罹患の実態についてアンケート形式による調査を行ったところ，336 名より回答が得られた。婦人科疾患については 327 例中，子宮筋腫 39 例 (11.9%)，子宮内膜症 14 例 (4.3%) が認められた (32)。日本人女性の子宮筋腫の合併頻度は，30 歳以上で 20~30%，40 歳以上で 40% であることが報告されている (37)。また，子宮内膜症については生殖年齢層にある女性の 5~10% に認められることが報告されている (38)。これらの成績から，油症患者における子宮筋腫および子宮内膜症の合併頻度は高くないと考えられる。婦人科悪性疾患については，子宮頸がん 2 例 (0.6%)，子宮体がん 2 例 (0.6%)，卵巣がん 2 例 (0.6%) が認められ，いずれも合併頻度は高くなかった。

Seveso 事故においては，19 歳以下の若年者において，発生の期待値は 0 であるにもかかわらず，dysgerminoma, androblastoma の 2 例が発生していた (36, 39)。ラットを用いた実験でも同様の組織系の卵巣腫瘍が発生した (40)。曝露の年齢が若年者の卵巣腫瘍発生に関与している可能性が示された。また，悪性腫瘍に関しては，年齢の増加に従い罹患率も増加するため，長期的なフォローアップが必要である。油症患者を対象にした調査においても，今後曝露年齢および組織系を考慮に入れた検討が必要である。

文 献

- 1) 楠田雅彦 (1971) 油症と女性—米ぬか油中毒症婦人の性機能に関する研究—。産と婦 38, 1063-1072.
- 2) 濱田悌二 (2000) 油症の産科・婦人科の問題—妊娠，胎児，新生児並びに女性性機能に及ぼす影響—。小栗一太，赤峰昭文，古江増隆編。油症研究—30年の歩み—。205-211。九州大学出版会。
- 3) Ikeda M (1996) Comparison of clinical picture between Yusho /Yucheng cases and occupational PCB poisoning cases. Chemosphere. 32, 559-566.
- 4) Yu ML, Guo YL, Hsu CC, et al (2000) Menstruation and reproduction in women with polychlorinated biphenyl (PCB) poisoning: long-term follow-up interviews of the women from the Taiwan Yucheng cohort. Int J Epidemiol. 29, 672-677.

- 5) Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al (2003) Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 111, 947-953.
- 6) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, et al (2008) Long-term effects of polychlorinated biphenyls and dioxins on pregnancy outcomes in women affected by the Yusho incident. *Environ Health Perspect.* 116, 626-630.
- 7) Barsotti DA, Marlar RJ, Allen JR (1976) Reproductive dysfunction in rhesus monkeys exposed to low levels of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1248). *Food Cosmet Toxicol.* 14, 99-103.
- 8) Guo Y, Hendrickx AG, Overstreet, J.W., et al (1999) Endocrine biomarkers of early fetal loss in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) following exposure to dioxin. *Biol Reprod* 60, 707-713.
- 9) Ulbrich B, Stahlmann R (2004) Developmental toxicity of polychlorinated biphenyls (PCBs): a systematic review of experimental data. *Arch Toxicol.* 78, 483-487.
- 10) Bae J, Peters-Golden M, Loch-Carusio R (1999) Stimulation of pregnant rat uterine contraction by the polychlorinated biphenyl (PCB) mixture Aroclor 1242 may be mediated by arachidonic acid release through activation of phospholipase A2 enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 289, 1112-1120.
- 11) Mocarelli P, Gerthoux, P.M., Ferrari, E., et al (2000) Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet.* 355, 1858-1863.
- 12) del Rio Gomez I, Marshall T, Tsai P, et al (2002) Number of boys born to men exposed to polychlorinated biphenyls. *Lancet.* 360, 143-144.
- 13) Ryan JJ, Amirova Z, Carrier G (2002) Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environ. Health Perspect.* 110, A 699-701.
- 14) Moshhammer H, Neuberger M (2000) Sex ratio in the children of the Austrian chloracne cohort. *Lancet.* 356, 1271-1272.
- 15) Rogan WJ, Gladen BC, Guo YL, et al (1999) Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet.* 353, 206-207.
- 16) Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al (2003) Maternal serum dioxin levels and birth outcomes in women of Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 111, 947-953.
- 17) Yoshimura T, Kaneko S, Hayabuchi, H (2001) Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. *Occup Environ Med.* 58, 540-541.
- 18) Uenotsuchi T, Iio Y, Tadakuma, R., et al (2005) Sex ratio in the children of Yusho patients. *J Dermatol Sci.* 1, S81-S83.
- 19) Hertz-Picciotto I, Jusko TA, Willman, E.J., et al (2008) A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio. *Environ Health.* 7, 37.
- 20) Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al (2000) Age at menarche and Tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology.* 11, 641-647.
- 21) Warner M, Samuels S, Mocarelli P, et al (2004) Serum dioxin concentrations and age at menarche. *Environ Health Perspect.* 112 (13), 1289-1292.
- 22) 徳永章二 (2009) 油症についての疫学・統計学的研究 平成20年度厚生労働科学研究(食品の安心・安全確保推進研究事業) 食品を介したダイオキシン類等の人体影響の把握とその治療法の開発等に関する研究報告書. 116-119.
- 23) 日野林俊彦 (1994) 初経年齢 — 第8回全国初潮調査より —. *Hormone frontier in gynecology.* 1, 21-5.
- 24) Muto T, Imano N, Nakaaki K, et al (2003) Estrous cyclicity and ovarian follicles in female rats after prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. *Toxicol Lett.* 143, 271-277.
- 25) Sager DB, Girard, D.M (1994) Long-term effects on reproductive parameters in female rats after translactational exposure to PCBs. *Environ Res.* 66, 52-76.
- 26) Eskenazi B, Warner M, Marks AR, et al (2005) Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environ Health Perspect.* 113 (7), 858-862.
- 27) Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, et al (2004) Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and

- smoking. *Maturitas*. 49 (2), 97-106.
- 28) 月森清巳 (2008) 油症患者における婦人科疾患の研究 平成19年度厚生労働科学研究 (食品の安心・安全確保推進研究事業) 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究報告書. 30-32.
 - 29) 望月真人, 荒木 勤, 岩崎寛和, 他 (1995) 教育・用語委員会報告「本邦婦人の閉経年齢について」に関する委員会提案理由. *日産婦誌* 47 (4), 449-451.
 - 30) Coulam, C.B., Adamson, S.C., Annegers, J.F (1986) Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 67 (4), 604-606.
 - 31) 石塚文平 (2002) レクチャーシリーズ どうあるべきか 21世紀の女性医療 6 早発閉経の病態と取り扱い. *日産婦誌* 54, N252-255.
 - 32) 中野仁雄, 月森清巳, 石丸忠之 (2006) 油症患者における婦人科疾患の研究 平成17年度厚生労働科学研究 (食品の安心・安全確保推進研究事業) 熱媒体の人体影響とその治療法に関する研究報告書. 45-46.
 - 33) 武谷雄二 (1998) 月経異常. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗編. *新女性医学体系 4 女性の症候学*. 15-37. 中山書店.
 - 34) Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al (2002) Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 110 (7), 629-634.
 - 35) Eskenazi B, Warner M, Samuels S, et al (2007) Serum Dioxin Concentrations and Risk of Uterine Leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 166 (1), 79-87.
 - 36) Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, et al (2003) Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health.* 41 (3), 127-138.
 - 37) 坂内晶子, 伊東和子, 藤井信吾 (1998) 子宮筋腫. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗編. *新女性医学体系 39 産婦人科の良性腫瘍*. 223-230. 中山書店.
 - 38) 寺川直樹 (1999) 定義, 概念. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗編. *新女性医学体系 19 子宮内膜症・子宮腺筋症*. 3-10. 中山書店.
 - 39) Pesatori AC, Consonni D, Tironi A, et al (1993) Cancer in a young population in a dioxin-contaminated area. *Int J Epidemiol.* 22 (6), 1010-1013.
 - 40) Davis BJ, Mccurdy EA, Miller, B.D., et al (2000) Ovarian Tumors in Rats Induced by Chronic 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin Treatment. *Cancer Res.* 60 (19), 5414-5419.

第5章 油症における内分泌機能と免疫機能

辻 博

5.1 油症における内分泌機能と免疫機能

1968年4月頃からポリ塩化ビフェニル（PCB）混入ライスオイル摂取により北部九州を中心に発生した油症では、原因油の分析から油症の原因物質としてポリ塩化ジベンゾフラン（PCDF）の毒性影響が大きいと考えられる（1, 2）。PCDFは、狭義のダイオキシンであるポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン（PCDD）およびコプラナー PCB とともにダイオキシン類と総称され、これらの物質の毒性は細胞質に存在する芳香族炭化水素受容体（Ah 受容体）を介すると考えられているが、その機構の詳細は未だ不明である（3）。油症発生以来40年が経過し種々の症状は軽快しているが、重症例においては体内の PCB 濃度が今なお高く血中 PCB の組成には未だに特徴的なパターンが認められ、慢性中毒に移行していると推定される（4~6）。2001年より油症一斉検診においてダイオキシン類の測定が開始され、油症患者では未だに血中 PCDF 濃度が高値であり、PCDF の体内残留が推測される（7）。

ダイオキシン類の毒性には、プロモーター作用による発がん性、催奇形性や受胎率低下などの生殖発生毒性、免疫毒性など広範囲にわたる影響が報告されているが、最近、PCB およびダイオキシン類が内分泌攪乱物質として正常なホルモン作用を攪乱し、生殖機能の障害、悪性腫瘍の発生、免疫能の低下等を引き起こす可能性が指摘されている（8, 9）。そこで、本章では最近10年の油症における内分泌機能と免疫機能の知見について述べる。

5.2 油症における内分泌機能

油症における内分泌機能については油症発生当初に剖検において高度の副腎萎縮、重症例において副腎皮質機能検査で ACTH 試験および Methopyrapone 試験に軽度の反応低下、甲状腺機能検査で基礎代謝率の軽度上昇、性腺機能検査で尿中 LH（ICSH）濃度の低値、成長ホルモン検査でインスリン負荷による成長ホルモン分泌の軽度の低下等が認められたことが報告されている（10）。

油症における甲状腺機能に対する慢性的影響については油症発生16年後の1984年度福岡県油症一斉検診において油症患者124例と対照者43例を比較し、油症患者に T_3 値および T_4 値の有意の上昇が認められることが報告されている（11）。そして、油症発生28年後の1996年度福岡県油症一斉検診において油症患者81例を対象に甲状腺機能を検討し、TSH 値の低下を2例（2.5%）に、上昇を7例（8.6%）に認め、 T_3 値の低下を1例（1.2%）、 T_4 値の低下を1例（1.2%）、上昇を1例（1.2%）に認めることが報告されている（12）。

油症における甲状腺機能について2002年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者115例を

表 5.1 油症患者における甲状腺機能異常者の頻度

| No. (%) | | 血中 PCB 濃度 | |
|------------------------|--------|-----------|-----------|
| | | < 2.3 ppb | ≥ 2.3 ppb |
| T ₃ (ng/ml) | < 0.85 | 0 | 0 |
| | > 2.00 | 0 | 0 |
| T ₄ (μg/dl) | < 5.1 | 0 | 0 |
| | > 13.5 | 0 | 1 (1.8) |
| TSH (μIU/ml) | < 0.27 | 4 (6.9) | 2 (3.5) |
| | > 4.20 | 6 (10.3) | 7 (12.3) |

基準値, T₃ (0.85~2.00); T₄ (5.1~13.5); TSH (0.27~4.20).

表 5.2 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群および高濃度群における甲状腺機能

| No. | | 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 | |
|----------------|----------|-----------------------|-------------------|
| | | < 100 pg/g lipids | ≥ 100 pg/g lipids |
| T ₃ | (ng/ml) | 1.45 ± 0.19 | 1.47 ± 0.20 |
| T ₄ | (μg/dl) | 9.0 ± 1.4 | 9.6 ± 1.6* |
| TSH | (μIU/ml) | 2.36 ± 1.44 | 2.40 ± 1.37 |

*P < 0.001 vs. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 100 pg/g lipids.

対象に甲状腺機能検査所見を検討した。TSH 値, T₃ 値あるいは T₄ 値のいずれか 1 項目以上の異常を認めたものは 20 例 (17.4%) であり, TSH 値の低下を 6 例 (5.2%) に, 上昇を 13 例 (11.3%) と最も多く認め, T₄ 値の上昇を 1 例 (0.9%) に認めた。T₃ 値の異常を示したものはみられなかった。TSH 値の上昇を認めた 13 例では, 全例 T₃ 値および T₄ 値は正常であり潜在的な甲状腺機能低下状態と考えられた。血中 PCB 濃度と TSH 値, T₃ 値および T₄ 値の間に相関はみられず, 血中 PCB 濃度が 2.3 ppb 未満の血中 PCB 低濃度患者 58 例および 2.3 ppb 以上の血中 PCB 高濃度患者 57 例の TSH 値異常出現率に差はみられなかった (表 5.1)。また, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と T₃, T₄ および TSH 値の間に相関はみられなかった。しかし, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 100 pg/g lipids 未満の 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度患者 55 例および 100 pg/g lipids 以上の高濃度患者 57 例の検討では T₃, TSH 値に差はみられなかったが, T₄ 値は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度患者 9.0 ± 1.4 μg/dl に対して高濃度患者 9.6 ± 1.6 μg/dl と有意の上昇が認められた (表 5.2)。油症患者の T₄ 値は大部分が基準値範囲内ではあるが, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者においては低値の患者に比較し T₄ 値の上昇が未だに認められると考えられる。

甲状腺機能と PCB の関連については PCB を投与した実験動物に甲状腺機能低下や甲状腺腫がみられることが報告されている。PCB の投与により肝ミクロゾームに存在し, T₄ のグルクロン

酸抱合に關与する UDP-glucuronosyltransferase 活性の上昇が報告されており (13), T_4 のグルクロン酸抱合の亢進により胆汁中への T_4 の排泄が増加し, 血中 T_4 値の低下が惹起されると考えられる。また, PCB による甲状腺機能低下の機序として PCB や PCDF の水酸化体と T_4 との構造類似性により T_4 の T_4 結合蛋白質への結合が阻害されることが報告されている (14)。しかしながら, 油症では対照者に比較し T_3 値および T_4 値の有意の上昇を認めることが報告されており (11), 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の患者では低値の患者に比較し T_4 値の上昇が未だに認められる。油症における T_4 値上昇の機序は不明であるが, 2,3,4,7,8-PeCDF が T_4 値の上昇に關与していることが推測される。

ダイオキシン類の性腺機能に対する影響については 1976 年にイタリア北部の Seveso で発生したダイオキシン類汚染事故において, 出生が女兒に偏る傾向が報告されている (15)。また, ダイオキシンに曝露した男性ではテストステロンの低下と黄体形成ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン (FSH) の上昇が報告されている (16)。油症においては発生当初に女性患者において, 月経周期の乱れ, 月経血の量的・質的变化, 接続や間隔の異常等が高率に認められたことが報告されている (17)。そのため, 油症患者においては何らかの機序で性腺機能が障害されている可能性が推測され, 油症患者の下垂体前葉ゴナドトロピン産生, 放出機能について検討された。油症患者 11 例 (女性 9 例, 男性 2 例) に LH-RH 負荷試験が施行され, 血中 LH および FSH の基礎値は性別, 年齢別, 性周期別にはほぼ正常範囲内であったが, 少数例にやや高い値が認められた。LH-RH 負荷に対する血中 LH および FSH の反応も, 対照正常群と比べて正常反応と判定され, 油症患者の下垂体前葉ゴナドトロピン産生および放出機能に低下は認められなかった (18)。

油症における男性患者の性腺機能に対する慢性的影響については, 1999 年度福岡県油症一斉検診を受診した男性患者において, 血中 PCB 濃度が高値の患者では低値の患者に比較し LH および FSH の上昇傾向および総テストステロンおよび遊離テストステロンの低下傾向を認めることが報告されている。2004 年度福岡県油症一斉検診の男性受診者 58 例において LH, FSH, 総テストステロン, 遊離テストステロンと血中 PCB 濃度との関連について検討し, 油症患者と対照者の LH, FSH, 総テストステロン, 遊離テストステロンに差はみられなかったが, 血中 PCB 濃度と FSH の間に有意の正の相関が認められた ($r=0.2844$, $P<0.05$)。また, 油症患者において血中 PCB 濃度 2.0 ppb 未満の PCB 低濃度患者と 2.0 ppb 以上の PCB 高濃度患者の比較では, LH, 総テストステロン, 遊離テストステロンに差はみられなかったが, FSH が PCB 低濃度群 12.9 ± 9.5 mIU/ml に対して高濃度群 20.3 ± 14.0 mIU/ml と PCB 高濃度患者に FSH の有意の上昇が認められた ($P<0.05$)。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度との関連については, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と LH, FSH, 総テストステロン, 遊離テストステロンの間に相関は認められなかった。しかし, 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度男性受診者と 30 pg/g lipids 以上の高濃度男性患者の比較において, LH, 遊離テストステロンに差はみられなかったが, FSH は 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群 12.3 ± 8.8 mIU/ml に対して高濃度群 19.9 ± 15.0 mIU/ml と高濃度群に有意の上昇が認められ ($P<0.05$), 総テストステロンは 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群 4.45 ± 1.33 ng/ml に対して高濃度群において $3.51 \pm$

表 5.3 男性受診者における血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群および高濃度群の性腺機能

| No. | | 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 | |
|-----------|----------|------------------------|--------------------------|
| | | < 30 pg/g lipids 35 | ≥ 30 pg/g lipids 22 |
| LH | (mIU/ml) | 6.59 ± 4.35 | 9.08 ± 6.54 |
| FSH | (mIU/ml) | 12.3 ± 8.8 | 19.9 ± 15.0 ^a |
| 総テストステロン | (ng/ml) | 4.45 ± 1.33 | 3.51 ± 1.16 ^b |
| 遊離テストステロン | (pg/ml) | 14.4 ± 4.9 | 12.7 ± 3.2 |

^aP < 0.05 vs. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 30 pg/g lipids, ^bP < 0.01 vs. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 30 pg/g lipids.

表 5.4 女性受診者における血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群および高濃度群の性腺機能

| No. | | 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 | |
|----------|---------|-------------------------|-------------------------|
| | | < 100 pg/g lipids 26 | ≥ 100 pg/g lipids 34 |
| エストラジオール | (pg/ml) | 47.1 ± 84.1 | 6.4 ± 3.6 ^a |
| プロゲステロン | (ng/ml) | 1.08 ± 4.32 | 0.16 ± 0.12 |
| プロラクチン | (ng/ml) | 11.9 ± 5.2 | 11.7 ± 16.4 |

^aP < 0.05 vs. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 100 pg/g lipids.

1.16 ng/ml と有意の低下が認められた (P < 0.01) (表 5.3)。男性患者においては 2,3,4,7,8-PeCDF が FSH の上昇および総テストステロンの低下に関与していると考えられる。

油症における女性患者の性腺機能については、2006 年度福岡県油症一斉検診を受診した 15 歳以上の女性受診者 94 例を対象に油症における PCB および PCDF の性腺機能への影響について検討した。プロゲステロン値が異常を示したものはみられなかったが、エストラジオール値が 10 pg/ml 以下の低下を示したものが 48 例 (51.1%) と多く認められた。また、プロラクチンの低下が 15 例 (16.0%) に、上昇が 4 例 (4.3%) に認められた。血中 PCB 濃度とプロゲステロン値およびプロラクチン値の間に相関はみられなかったが、エストラジオール値との間に有意の負の相関が認められた (r = -0.3051, P < 0.005)。この相関は 50 歳以上の女性 78 例についてもみられ、血中 PCB 濃度とエストラジオール値の間に有意の負の相関が認められる (r = -0.2330, P < 0.05) ことより、エストラジオール値の低下には閉経のみではなく PCB が関与している可能性が考えられる。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度とエストラジオール、プロゲステロンおよびプロラクチンの間には相関はみられなかった。しかし、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 100 pg/g lipids 以上の高濃度群および 100 pg/g lipids 未満の低濃度群の比較 (表 5.4) においてプロゲステロン値およびプロラクチン値は両群間に差はみられなかったが、エストラジオール値は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 低濃度群 47.1 ± 84.1 pg/ml に対して高濃度群において 6.4 ± 3.6 pg/ml と有意の低下が認められた (P < 0.01)。女性患者においてはエストラジオール値の低下が認めら

れ、PCB とともに 2,3,4,7,8-PeCDF が関与していると考えられる。

5.3 油症における免疫機能

油症における免疫機能に対する影響については、1996 年度福岡県油症一斉検診において血中 PCB 濃度が高値の油症患者に抗サイログロブリン抗体の出現を高頻度に認めることより油症患者における免疫機能の障害が推測された (12)。そして、1997 年度福岡県油症一斉検診において免疫機能検査として免疫グロブリンおよび自己抗体を測定し、油症患者において免疫グロブリン IgA, IgG, IgM のいずれか 1 分画以上の上昇を 40.0 % に、自己抗体についてはリウマチ因子を 8.9 %、抗核抗体を 45.6 % と高率に認め、液性免疫を中心とする免疫機能に対する慢性的影響が示唆された (19)。

さらに、2007 年度福岡県油症一斉検診の受診者 201 例において血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgA, IgG, IgM およびリウマチ因子との関連について検討した (表 5.5)。血中 PCB 濃度と免疫グロブリン IgG および IgM との間に相関をみなかったが、IgA との間に有意の相関を認めた ($r=0.1898$, $P<0.01$)。さらに、血中 PCB 濃度とリウマチ因子の間に有意の相関を認めた ($r=0.1756$, $P<0.05$)。そして、血中 PCB 濃度 1.5 ppb 未満の 110 例を血中 PCB 低濃度群、血中 PCB 濃度 1.5 ppb 以上の 91 例を血中 PCB 高濃度群として両群間の免疫グロブリンおよびリウマチ因子を検討した。両群の免疫グロブリン IgA, IgG, IgM およびリウマチ因子に差はみられなかった。両群の抗核抗体および抗 DNA 抗体の出現頻度については、抗核抗体を血中 PCB 低濃度群 60 例 (54.5 %) に対し血中 PCB 高濃度群 63 例 (69.2 %) に認め、有意に高頻度であった ($P<0.05$)。抗核抗体を認めた 123 例の力価の内訳は 40 倍が 77 例、80 倍が 34 例、160 倍が 10 例、1,280 倍以上が 2 例であり、低力価のものが多かった。抗 DNA 抗体は血中 PCB 高濃度群に 1 例認めたのみで血中 PCB 低濃度群にはみられなかった。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリン IgA, IgG, IgM およびリウマチ因子との関連については血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が測定された 129 例において検討した (表 5.6)。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリン IgG および IgM との間に相関はみられなかったが、IgA との間に有意の相関 ($r=0.2665$, $P<0.005$) が、リウマチ因子との間に有意の相関 ($r=0.1939$, $P<0.05$) が認められた。そして、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 30 pg/g lipids 未満の 57 例と 30 pg/g lipids

表 5.5 油症検診受診者における血中 PCB 濃度と免疫グロブリンおよびリウマチ因子の関連

| | r |
|--------|---------------------|
| IgA | 0.1898 ^a |
| IgG | 0.0852 |
| IgM | -0.0526 |
| リウマチ因子 | 0.1756 ^b |

^a $P<0.01$, ^b $P<0.05$.

表 5.6 油症検診受診者における血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と免疫グロブリンおよびリウマチ因子の関連

| | r |
|--------|---------------------|
| IgA | 0.2665 ^a |
| IgG | 0.0996 |
| IgM | -0.0972 |
| リウマチ因子 | 0.1939 ^b |

^a $P<0.005$, ^b $P<0.05$.

表5.7 血中2,3,4,7,8-PeCDF低濃度群および高濃度群における免疫グロブリンおよびリウマチ因子

| No. | | 血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度 | |
|-----|---------|------------------------|------------------------|
| | | < 30 pg/g lipids 57 | ≥ 30 pg/g lipids 72 |
| IgG | (mg/dl) | 1268 ± 241 | 1289 ± 355 |
| IgA | (mg/dl) | 237 ± 67 | 282 ± 122 ^a |
| IgM | (mg/dl) | 112 ± 52 | 98 ± 56 |
| RF | (IU/ml) | 9.2 ± 24.5 | 9.0 ± 21.8 |

^aP < 0.01 vs. 血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度 < 30 pg/g lipids.

以上の72例の免疫グロブリンおよびリウマチ因子の比較(表5.7)においては、免疫グロブリンIgGおよびIgMに差はみられなかったが、IgAは低濃度群237 ± 67 mg/dlに対し高濃度群では282 ± 122 mg/dlと有意の上昇が認められた(P < 0.01)。両群の抗核抗体および抗DNA抗体の出現頻度については、抗核抗体が低濃度群33例(57.9%)に対し高濃度群において56例(77.8%)と有意に高頻度に認められた(P < 0.05)。抗DNA抗体は血中2,3,4,7,8-PeCDF高濃度群に1例認めのみであった。油症における免疫グロブリンIgA、リウマチ因子の上昇、抗核抗体の出現にPCBおよび2,3,4,7,8-PeCDFが関与していると考えられる。

油症における細胞性免疫に対する慢性的影響について2008年度福岡県油症一斉検診を受診した油症患者156例において血中PCB濃度と末梢血リンパ球、リンパ球亜集団との関連を検討した(20)。リンパ球亜集団としてhelper/inducer T細胞を示すCD4陽性細胞、suppressor/cytotoxic T細胞を示すCD8陽性細胞およびB細胞を示すCD20陽性細胞を測定した。血中PCB濃度と末梢血リンパ球数、CD4陽性細胞数、CD8陽性細胞数およびCD20陽性細胞数の間に相関はみられなかった。血中PCB濃度2.2 ppb未満の117例を血中PCB低濃度群、2.2 ppb以上の39例を高濃度群として、両群間のリンパ球、リンパ球亜集団について検討した(表5.8)。末梢血リンパ球数は両群間に差はみられなかった。リンパ球亜集団の検討ではCD8陽性細胞、CD20陽性細胞は両群間に差はみられなかったが、helper/inducer T細胞を示すCD4陽性細胞が血中PCB低濃度群768 ± 263/μlに対し血中PCB高濃度群において874 ± 271/μlと有意の上昇が認められた(P < 0.05)。血中PCB濃度が高値の油症患者では低値の患者に比較しhelper/inducer T細胞を示すCD4陽性細胞が増加すると考えられる。

血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度と末梢血リンパ球およびリンパ球亜集団の関連について血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度が測定された135例において検討した(表5.9)。血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度と末梢血リンパ球数の間に有意の正の相関が認められた(r = 0.2064, P < 0.05)。リンパ球亜集団については血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度とCD8陽性細胞数およびCD20陽性細胞数の間に相関をみなかったが、CD4陽性細胞数との間に有意の正の相関を認めた(r = 0.1864, P < 0.05)。油症患者の末梢血リンパ球、helper/inducer T細胞を示すCD4陽性細胞の増加に2,3,4,7,8-PeCDFの関与が示唆された。次に、血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度300 pg/g lipids未満の111例および300 pg/g lipids以上の高濃度群24例について両群間のリンパ球、末梢血リン

表 5.8 血中 PCB 低濃度群および高濃度群におけるリンパ球とリンパ球亜集団

| No. | | 血中 PCB 濃度 | |
|-----------|-------|------------------|------------------------|
| | | < 2.2 ppb 117 | ≥ 2.2 ppb 39 |
| リンパ球 | (/μl) | 1,759 ± 534 | 1,885 ± 483 |
| CD4 陽性細胞 | (/μl) | 768 ± 263 | 874 ± 271 ^a |
| CD8 陽性細胞 | (/μl) | 522 ± 230 | 562 ± 217 |
| CD20 陽性細胞 | (/μl) | 189 ± 107 | 188 ± 101 |

^aP < 0.05 vs. 血中 PCB 濃度 < 2.2 ppb.

表 5.9 油症患者における血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と末梢血リンパ球およびリンパ球亜集団の関連

| | r |
|------------|---------------------|
| リンパ球数 | 0.2064 ^a |
| CD4 陽性細胞数 | 0.1864 ^a |
| CD8 陽性細胞数 | 0.1091 |
| CD20 陽性細胞数 | 0.1467 |

^aP < 0.05.

表 5.10 油症患者における血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度による末梢血リンパ球およびリンパ球亜集団

| No. | | 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 | |
|-----------|-------|--------------------------|--------------------------|
| | | < 300 pg/g lipids 111 | ≥ 300 pg/g lipids 24 |
| リンパ球 | (/μl) | 1,708 ± 467 | 2,039 ± 400 ^a |
| CD4 陽性細胞 | (/μl) | 759 ± 245 | 914 ± 250 ^b |
| CD8 陽性細胞 | (/μl) | 509 ± 202 | 581 ± 200 |
| CD20 陽性細胞 | (/μl) | 176 ± 89 | 209 ± 113 |

^aP < 0.005 vs. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 300 pg/g lipids, ^bP < 0.01 vs. 血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 < 300 pg/g lipids.

パ球亜集団の検討を行った(表 5.10)。末梢血リンパ球数は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 300 pg/g lipids 未満群 1708 ± 467/μl に対し高濃度群では 2039 ± 400/μl と有意の上昇が認められた (P < 0.005)。そして、末梢血リンパ球亜集団では CD8 陽性細胞および CD20 陽性細胞は両群間に差はみられなかったが、CD4 陽性細胞は血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度 300 pg/g lipids 未満群 759 ± 245/μl に対し高濃度群では 914 ± 250/μl と有意の上昇が認められた (P < 0.01)。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者においては低値の患者に比べ末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加が認められ、油症患者の末梢血リンパ球、CD4 陽性細胞の増加に 2,3,4,7,8-PeCDF の関与が示唆された。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者にみられるリンパ

球の増加は helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加によるものと考えられ、CD4 陽性細胞の増加には血中 PCB 濃度に比べ血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の関与がより大きいと考えられる。血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者に認められる helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞の増加は油症患者に高頻度にみられる免疫グロブリン上昇や自己抗体出現の原因となっている可能性が考えられる。油症発生以来 40 年が経過しているが、血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度が高値の油症患者では未だに helper/inducer T 細胞を示す CD4 陽性細胞が増加していると考えられる。

文 献

- 1) Masuda Y, Yoshimura H (1984) Polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in patients with Yusho and their toxicological significance: A Review. *Amer J Ind Med* 5, 31-44.
- 2) Oishi S, Morita M, Fukuda H (1978) Comparative toxicity of polychlorinated biphenyls and dibenzofurans in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 43, 13-22.
- 3) Gonzalez FJ, Liu SY, Yano M (1983) Regulation of cytochrome P450 genes: molecular mechanism. *Pharmacogenetics* 3, 51-57.
- 4) 飯田隆男, 芥野岑男, 高田 智, 中村周三, 高橋克巳, 増田義人 (1981) ヒトの血液中におけるポリ塩化ビフェニルおよびポリ塩化クアテルフェニルについて. *福岡医誌* 72, 185-191.
- 5) 増田義人, 山口早苗, 黒木広明, 原口浩一 (1985) 最近の油症患者血液中のポリ塩化ビフェニル異性体. *福岡医誌* 76, 150-152.
- 6) 増田義人, 原口浩一, 古野純典 (2003) 油症患者における PCB 異性体の 30 年にわたる特異な残留. *福岡医誌* 94, 136-143.
- 7) 飯田隆男, 戸高 尊, 平川博仙, 飛石和大, 松枝隆彦, 堀 就英, 中川礼子, 古江増隆 (2003) 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査 (2001 年). *福岡医誌* 94, 126-135.
- 8) Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL (1993) Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 433-441.
- 9) Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, et al (2003) Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423, 545-550.
- 10) 渡辺 斌, 入江慎二, 中島敏郎, 勝木司馬之助 (1971) 油症の内分泌機能. *福岡医誌* 62, 159-162.
- 11) 村井宏一郎, 辻 博, 梶原英二, 赤木公博, 藤島正敏 (1985) 油症患者の甲状腺機能. *福岡医誌* 76, 233-238.
- 12) 辻 博, 佐藤 薫, 下野淳哉, 東 晃一, 橋口 衛, 藤島正敏 (1997) 油症患者における甲状腺機能: 油症発生 28 年後の検討. *福岡医誌* 88, 231-235.
- 13) Barter RA and Klaassen CD (1994) Reduction of thyroid hormone levels and alteration of thyroid function by four representative UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 128, 9-17.
- 14) Brouwer A (1989) Inhibition of thyroid hormone transport in plasma of rats by polychlorinated biphenyls. *Arch Toxicol (Suppl)* 13, 440-445.
- 15) Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Needham LL (1996) Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348, 409.
- 16) Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE (1994) Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *American Journal of Epidemiology* 139, 272-281.
- 17) 楠田雅彦 (1971) 油症と女性 — 米ぬか油中毒症婦人の性機能に関する研究 —. *産と婦* 38, 1063-1072.

- 18) 楠田雅彦, 永田行博, 中村正彦 (1975) 油症患者の下垂体前葉機能. 福岡医誌 66, 635-639.
- 19) 辻 博, 平橋高明, 緒方久修, 藤島正敏 (1999) 油症患者における免疫機能の検討. 福岡医誌 90, 147-149.
- 20) 辻 博 (2009) 油症における末梢血リンパ球亜集団の検討. 福岡医誌 100, 131-135.

第6章 油症患者の死因分析

小野塚大介，吉村健清

油症患者の予後と死因を長期的に追跡調査し，各種疾病による死亡リスクを評価していくことは，人体におけるダイオキシン類の長期健康影響を明らかにする上で非常に重要である。1968年の油症事件発生以来，油症患者の追跡調査は継続されており，2007年には40年目を迎えることとなった。この間，追跡調査結果の概要については，1987年と1996年にそれぞれ，池田らによって報告されている。これらの報告では，男性の油症患者における肝がんと肺がんの標準化死亡比（SMR）は，一般の日本人よりも有意に高い値であること，また肝疾患のSMRについては，男女ともに高い傾向にあることが指摘されていた。

しかしながら，これらの解釈については，2つの問題点が残されていた。第1に，油症患者における肝がんのSMRは1983年から1990年の間に約40%減少していること，第2に，台湾で起きたYuchengに関する先行研究では，肝がんのSMRは高い傾向がみられなかったものの，肝疾患では高い傾向がみられていることである。前回の追跡調査結果の報告からすでに10年以上経過しており，人体におけるダイオキシン類曝露の長期影響に関して，最新の知見を得ることが喫緊の課題であった。

そこで，最新の追跡調査の結果に基づき，油症患者の死亡リスクについて再評価することを目的として，本研究を実施した。

2008年12月末現在における全認定患者は，1,924名であった。このうち，2007年12月末現在における認定患者1,918名（男性：977名，女性：941名）を分析対象とした。

認定患者の情報には，氏名，生年月日，性別，住所地，認定地，生存確認年月日，死亡年月日等の情報が含まれている。生存状況を確認するための追跡調査は，油症患者の住所地，または居住していたとされる地域の行政機関の協力を得て実施した。死亡者の死因を特定する方法として，認定患者の追跡調査情報と人口動態調査調査票とのレコードリンケージを実施した。人口動態調査調査票の使用については，統計法第15条第2項の規定に基づき，指定統計調査（人口動態統計）の調査票の使用について公文書による申請を行い，総務省および厚生労働省からそれぞれ許可を得た（総政審第54号・平成20年2月12日，厚生労働省発統第0222001号・平成20年2月22日，総政審第361号・平成20年12月16日，厚生労働省発統第1224001号・平成20年12月24日）。

認定患者における死亡リスクの評価にあたっては，性別および主要死因別（悪性新生物，心疾患，脳血管疾患，糖尿病，高血圧，肝疾患）のSMRおよび95%信頼区間（CI）を求めた。なお，全国平均の死亡率を参照値とした。

なお，本研究は，平成18年度福岡県保健環境試験研究推進協議会において審査を受け，承認されている（18保福第3515号，平成18年12月27日，「ダイオキシン類による油症等のヒト健康への

表 6.1 1968 年から 2007 年における油症患者の主要死因別観察死亡数 (Obs), 期待死亡数 (Exp), SMR および 95 % 信頼区間

| 死因 | 男 | | | | 女 | | | |
|-------|-----|-------|------|------------|-----|-------|------|------------|
| | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI |
| 全死因 | 295 | 268.7 | 1.10 | 0.98, 1.23 | 207 | 202.9 | 1.02 | 0.89, 1.17 |
| 悪性新生物 | 106 | 83.9 | 1.26 | 1.03, 1.53 | 46 | 52.0 | 0.89 | 0.65, 1.18 |
| 胃 | 21 | 19.2 | 1.09 | 0.68, 1.67 | 4 | 10.3 | 0.39 | 0.11, 0.99 |
| 直腸 | 2 | 3.5 | 0.57 | 0.07, 2.06 | 1 | 2.1 | 0.48 | 0.01, 2.65 |
| 肝 | 18 | 10.8 | 1.67 | 0.99, 2.63 | 8 | 4.3 | 1.87 | 0.81, 3.69 |
| 脾 | 7 | 4.7 | 1.50 | 0.60, 3.10 | 3 | 3.5 | 0.85 | 0.18, 2.49 |
| 肺 | 27 | 17.3 | 1.56 | 1.03, 2.27 | 5 | 5.8 | 0.86 | 0.28, 2.01 |
| 乳 | 0 | 0.0 | . | . | 3 | 3.7 | 0.82 | 0.17, 2.39 |
| 子宮 | . | . | . | . | 5 | 3.0 | 1.67 | 0.54, 3.90 |
| 白血病 | 3 | 1.9 | 1.58 | 0.33, 4.63 | 0 | 1.3 | 0.00 | 0.00, 2.84 |
| 糖尿病 | 1 | 3.3 | 0.31 | 0.01, 1.71 | 2 | 3.0 | 0.66 | 0.08, 2.38 |
| 高血圧 | 2 | 2.3 | 0.86 | 0.10, 3.09 | 1 | 3.1 | 0.32 | 0.01, 1.81 |
| 心疾患 | 41 | 40.6 | 1.01 | 0.73, 1.37 | 44 | 36.2 | 1.22 | 0.88, 1.63 |
| 脳血管疾患 | 38 | 40.3 | 0.94 | 0.67, 1.30 | 34 | 37.4 | 0.91 | 0.63, 1.27 |
| 肝疾患 | 11 | 7.5 | 1.47 | 0.74, 2.63 | 6 | 3.3 | 1.84 | 0.67, 4.00 |

影響解明及び症状の軽減化に関する研究」および「油症の健康影響に関する疫学的研究」)。

1968 年から 2007 年における油症患者の主要死因別死亡数, SMR および 95 % 信頼区間を表 6.1 に示す。男性および女性の油症患者における全死因の SMR をみると, 全国平均との顕著な違いはみられなかった。男性では, 悪性新生物 (全がん) および肺がんの SMR は, 有意に高い値であった (全がん: 1.26 (95 % CI: 1.03, 1.53), 肺がん: 1.56 (95 % CI: 1.03, 2.27))。女性では, 胃がんの SMR は有意に低い値であった (SMR = 0.39, 95 % CI: 0.11, 0.99)。肝がんの SMR は, 男女ともにそれぞれ高い傾向がみられた (男: 1.67 (95 % CI: 0.99, 2.63), 女: 1.87 (95 % CI: 0.81, 3.69))。悪性新生物以外の死因については, 一般人ととの差はみられなかった。

主要死因別の死亡状況について, 5 年間ごとの傾向をみたものを表 6.2 および表 6.3 に示す。男性の油症患者の SMR をみると, 全がん, 肝がん, 肺がんでは, 油症事件発生から最初の 5 年間に高い傾向を示した (全がん: 3.31 (95 % CI: 1.21, 7.20), 肝がん: 6.22 (95 % CI: 0.16, 34.65), 肺がん: 5.13 (95 % CI: 0.13, 28.58))。しかしながら, その後年数が経過するに従って, SMR は減少傾向がみられた (表 6.2)。女性の油症患者では, 全国平均と比較すると, 大きな違いはみられなかった (表 6.3)。

我々の研究結果からいくつかの注目すべき結果が得られた。最も重要な点は, 男性の油症患者では, 全がんおよび肺がんの死亡リスクが有意に高い値を示したことである。また, これらの死因によるリスクについては, 油症事件発生後の比較的早い時期では, 男性の油症患者において高

表 6.2 1968年から2007年における男性油症患者の主要死因別観察死亡数 (Obs), 期待死亡数 (Exp), SMR および 95% 信頼区間 (5年ごと)

| | 事件発生からの年数 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----------|-----|------|-------------|-----|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|
| | 0~4 | | | | 5~9 | | | | 10~14 | | | | 15~19 | | | |
| | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI |
| 全死因 | 16 | 9.8 | 1.64 | 0.94, 2.66 | 28 | 21.2 | 1.32 | 0.88, 1.91 | 33 | 29.2 | 1.13 | 0.78, 1.59 | 44 | 33.0 | 1.33 | 0.97, 1.79 |
| 悪性新生物 | 6 | 1.8 | 3.31 | 1.21, 7.20 | 10 | 4.6 | 2.18 | 1.05, 4.01 | 16 | 7.5 | 2.13 | 1.22, 3.46 | 11 | 9.7 | 1.13 | 0.56, 2.02 |
| 胃 | 3 | 0.8 | 3.80 | 0.78, 11.10 | 6 | 1.8 | 3.32 | 1.22, 7.21 | 2 | 2.5 | 0.81 | 0.10, 2.92 | 2 | 2.6 | 0.76 | 0.09, 2.73 |
| 直腸 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 55.04 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 20.06 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 12.01 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.19 |
| 肝 | 1 | 0.2 | 6.22 | 0.16, 34.65 | 2 | 0.4 | 4.85 | 0.59, 17.50 | 4 | 0.8 | 4.77 | 1.30, 12.21 | 1 | 1.3 | 0.77 | 0.02, 4.29 |
| 膵 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 51.74 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 19.11 | 1 | 0.4 | 2.70 | 0.07, 15.06 | 1 | 0.5 | 1.87 | 0.05, 10.44 |
| 肺 | 1 | 0.2 | 5.13 | 0.13, 28.58 | 1 | 0.6 | 1.60 | 0.04, 8.90 | 3 | 1.2 | 2.46 | 0.51, 7.20 | 5 | 1.8 | 2.75 | 0.89, 6.43 |
| 乳 | 0 | 0.0 | . | . | 0 | 0.0 | . | . | 0 | 0.0 | . | . | 0 | 0.0 | . | . |
| 子宮 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 白血病 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 50.69 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 25.89 | 1 | 0.2 | 5.13 | 0.13, 28.56 | 1 | 0.2 | 4.22 | 0.11, 23.51 |
| 糖尿病 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 38.42 | 1 | 0.3 | 3.93 | 0.10, 21.91 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 11.67 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.98 |
| 高血圧 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 20.87 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 8.11 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.97 | 1 | 0.4 | 2.73 | 0.07, 15.19 |
| 心疾患 | 2 | 1.1 | 1.87 | 0.23, 6.75 | 5 | 2.8 | 1.78 | 0.58, 4.15 | 3 | 4.8 | 0.63 | 0.13, 1.83 | 9 | 5.7 | 1.57 | 0.72, 2.99 |
| 脳血管疾患 | 1 | 2.2 | 0.46 | 0.01, 2.53 | 6 | 5.0 | 1.21 | 0.44, 2.63 | 1 | 6.0 | 0.17 | 0.00, 0.92 | 9 | 5.2 | 1.73 | 0.79, 3.29 |
| 肝疾患 | 2 | 0.3 | 6.09 | 0.74, 21.99 | 0 | 0.8 | 0.00 | 0.00, 4.55 | 3 | 1.1 | 2.62 | 0.54, 7.65 | 1 | 1.2 | 0.81 | 0.02, 4.53 |

| | 事件発生からの年数 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|
| | 20~24 | | | | 25~29 | | | | 30~34 | | | | 35~39 | | | |
| | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI |
| 全死因 | 42 | 37.4 | 1.12 | 0.81, 1.52 | 41 | 44.1 | 0.93 | 0.67, 1.26 | 51 | 47.3 | 1.08 | 0.80, 1.42 | 40 | 46.8 | 0.85 | 0.61, 1.16 |
| 悪性新生物 | 15 | 12.0 | 1.25 | 0.70, 2.06 | 13 | 15.1 | 0.86 | 0.46, 1.47 | 17 | 16.9 | 1.01 | 0.59, 1.61 | 18 | 16.2 | 1.11 | 0.66, 1.76 |
| 胃 | 4 | 2.7 | 1.46 | 0.40, 3.74 | 1 | 3.0 | 0.33 | 0.01, 1.85 | 3 | 3.1 | 0.97 | 0.20, 2.84 | 0 | 2.7 | 0.00 | 0.00, 1.38 |
| 直腸 | 1 | 0.5 | 1.99 | 0.05, 11.10 | 1 | 0.6 | 1.54 | 0.04, 8.59 | 0 | 0.7 | 0.00 | 0.00, 5.23 | 0 | 0.7 | 0.00 | 0.00, 5.38 |
| 肝 | 3 | 1.7 | 1.73 | 0.36, 5.04 | 4 | 2.2 | 1.79 | 0.49, 4.58 | 2 | 2.2 | 0.90 | 0.11, 3.24 | 1 | 1.9 | 0.53 | 0.01, 2.95 |
| 膵 | 1 | 0.7 | 1.48 | 0.04, 8.23 | 1 | 0.9 | 1.17 | 0.03, 6.53 | 1 | 1.0 | 1.03 | 0.03, 5.73 | 2 | 1.0 | 2.03 | 0.25, 7.33 |
| 肺 | 2 | 2.5 | 0.80 | 0.10, 2.90 | 3 | 3.2 | 0.93 | 0.19, 2.71 | 4 | 3.8 | 1.05 | 0.29, 2.69 | 8 | 3.9 | 2.07 | 0.89, 4.07 |
| 乳 | 0 | 0.0 | . | . | 0 | 0.0 | . | . | 0 | 0.0 | . | . | 0 | 0.0 | . | . |
| 子宮 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 白血病 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 13.87 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 11.99 | 1 | 0.3 | 2.91 | 0.07, 16.19 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 11.21 |
| 糖尿病 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.16 | 0 | 0.7 | 0.00 | 0.00, 5.66 | 0 | 0.6 | 0.00 | 0.00, 6.15 | 0 | 0.6 | 0.00 | 0.00, 6.39 |
| 高血圧 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 14.07 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 14.48 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 19.51 | 1 | 0.2 | 5.91 | 0.15, 32.91 |
| 心疾患 | 7 | 6.8 | 1.03 | 0.41, 2.12 | 4 | 6.1 | 0.65 | 0.18, 1.67 | 7 | 6.5 | 1.08 | 0.43, 2.21 | 4 | 6.7 | 0.59 | 0.16, 1.52 |
| 脳血管疾患 | 3 | 4.8 | 0.63 | 0.13, 1.84 | 9 | 6.1 | 1.48 | 0.68, 2.81 | 6 | 5.8 | 1.04 | 0.38, 2.26 | 3 | 5.3 | 0.57 | 0.12, 1.66 |
| 肝疾患 | 2 | 1.2 | 1.66 | 0.20, 6.00 | 2 | 1.0 | 1.97 | 0.24, 7.10 | 1 | 0.9 | 1.07 | 0.03, 5.99 | 0 | 0.8 | 0.00 | 0.00, 4.61 |

い傾向を示したものの、女性の油症患者では同様の傾向はみられなかった。これらの結果から、男性と女性との間では、ダイオキシン類による人体への影響は異なることが示唆された。また、肺がん以外の悪性新生物や、悪性新生物以外の死亡リスクについても高い傾向を示したものがあり、今までの先行研究に新たな知見を加えることができた。

男性の油症患者における全がんの死亡リスクは、追跡調査期間全体を通して有意に高い値を示した。我々の結果は、ダイオキシン類の曝露によって、男性の全がんの死亡リスクが増加するこ

表 6.3 1968年から2007年における女性油症患者の主要死因別観察死亡数 (Obs), 期待死亡数 (Exp), SMR および 95% 信頼区間 (5年ごと)

| | 事件発生からの年数 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----------|-----|-------|-------------|-----|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|
| | 0~4 | | | | 5~9 | | | | 10~14 | | | | 15~19 | | | |
| | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI |
| 全死因 | 6 | 8.1 | 0.74 | 0.27, 1.61 | 13 | 14.9 | 0.87 | 0.46, 1.49 | 20 | 19.7 | 1.02 | 0.62, 1.57 | 24 | 26.2 | 0.92 | 0.59, 1.36 |
| 悪性新生物 | 3 | 1.5 | 2.03 | 0.42, 5.94 | 1 | 3.2 | 0.31 | 0.01, 1.73 | 1 | 4.8 | 0.21 | 0.01, 1.16 | 7 | 6.5 | 1.08 | 0.43, 2.22 |
| 胃 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 6.99 | 0 | 1.0 | 0.00 | 0.00, 3.53 | 0 | 1.4 | 0.00 | 0.00, 2.72 | 1 | 1.6 | 0.64 | 0.02, 3.57 |
| 直腸 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 63.42 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 25.35 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 18.28 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 13.59 |
| 肝 | 1 | 0.1 | 11.02 | 0.28, 61.40 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 19.31 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 12.90 | 2 | 0.4 | 4.50 | 0.55, 16.26 |
| 脾 | 0 | 0.0 | 0.00 | 0.00, 77.31 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 27.96 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 15.79 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.69 |
| 肺 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 46.95 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 17.29 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.14 | 1 | 0.7 | 1.53 | 0.04, 8.54 |
| 乳 | 1 | 0.1 | 12.31 | 0.31, 68.56 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 17.97 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 11.21 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 8.43 |
| 子宮 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 19.81 | 1 | 0.3 | 2.90 | 0.07, 16.18 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.16 | 1 | 0.4 | 2.34 | 0.06, 13.03 |
| 白血病 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 66.23 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 35.36 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 27.32 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 21.46 |
| 糖尿病 | 0 | 0.1 | 0.00 | 0.00, 37.66 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 15.85 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 12.81 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.22 |
| 高血圧 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 15.68 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.75 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.64 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 6.80 |
| 心疾患 | 0 | 1.1 | 0.00 | 0.00, 3.47 | 1 | 2.2 | 0.46 | 0.01, 2.55 | 6 | 3.4 | 1.77 | 0.65, 3.84 | 4 | 5.2 | 0.77 | 0.21, 1.98 |
| 脳血管疾患 | 1 | 2.0 | 0.50 | 0.01, 2.76 | 2 | 3.9 | 0.52 | 0.06, 1.87 | 4 | 4.7 | 0.85 | 0.23, 2.18 | 5 | 5.3 | 0.95 | 0.31, 2.21 |
| 肝疾患 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 22.40 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 12.54 | 2 | 0.4 | 5.11 | 0.62, 18.47 | 2 | 0.5 | 3.78 | 0.46, 13.64 |

| | 事件発生からの年数 | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|-------|------|------|-------------|
| | 20~24 | | | | 25~29 | | | | 30~34 | | | | 35~39 | | | |
| | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI | Obs | Exp | SMR | 95% CI |
| 全死因 | 34 | 29.1 | 1.17 | 0.81, 1.63 | 40 | 32.3 | 1.24 | 0.88, 1.68 | 40 | 35.6 | 1.12 | 0.80, 1.53 | 30 | 36.9 | 0.81 | 0.55, 1.16 |
| 悪性新生物 | 5 | 7.4 | 0.68 | 0.22, 1.58 | 10 | 8.8 | 1.13 | 0.54, 2.08 | 13 | 10.0 | 1.30 | 0.69, 2.22 | 6 | 9.8 | 0.62 | 0.23, 1.34 |
| 胃 | 2 | 1.5 | 1.36 | 0.16, 4.91 | 1 | 1.5 | 0.66 | 0.02, 3.66 | 0 | 1.5 | 0.00 | 0.00, 2.41 | 0 | 1.3 | 0.00 | 0.00, 2.77 |
| 直腸 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 11.90 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 10.52 | 1 | 0.4 | 2.54 | 0.06, 14.16 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.85 |
| 肝 | 1 | 0.6 | 1.74 | 0.04, 9.70 | 0 | 0.8 | 0.00 | 0.00, 4.48 | 3 | 1.0 | 3.11 | 0.64, 9.10 | 1 | 0.9 | 1.11 | 0.03, 6.19 |
| 脾 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.20 | 2 | 0.6 | 3.25 | 0.39, 11.75 | 1 | 0.8 | 1.30 | 0.03, 7.22 | 0 | 0.8 | 0.00 | 0.00, 4.46 |
| 肺 | 1 | 0.8 | 1.22 | 0.03, 6.79 | 1 | 1.1 | 0.94 | 0.02, 5.23 | 0 | 1.3 | 0.00 | 0.00, 2.87 | 2 | 1.3 | 1.54 | 0.19, 5.57 |
| 乳 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.31 | 1 | 0.6 | 1.56 | 0.04, 8.70 | 1 | 0.7 | 1.36 | 0.03, 7.58 | 0 | 0.7 | 0.00 | 0.00, 5.04 |
| 子宮 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.26 | 2 | 0.4 | 4.82 | 0.58, 17.41 | 1 | 0.4 | 2.31 | 0.06, 12.84 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 9.61 |
| 白血病 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 19.34 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 18.59 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 16.09 | 0 | 0.2 | 0.00 | 0.00, 17.28 |
| 糖尿病 | 1 | 0.4 | 2.46 | 0.06, 13.72 | 0 | 0.6 | 0.00 | 0.00, 6.17 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.31 | 1 | 0.5 | 1.99 | 0.05, 11.08 |
| 高血圧 | 1 | 0.4 | 2.37 | 0.06, 13.22 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 10.38 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 12.28 | 0 | 0.3 | 0.00 | 0.00, 13.74 |
| 心疾患 | 11 | 6.3 | 1.74 | 0.87, 3.12 | 13 | 5.3 | 2.46 | 1.31, 4.20 | 6 | 6.1 | 0.99 | 0.36, 2.14 | 3 | 6.7 | 0.45 | 0.09, 1.32 |
| 脳血管疾患 | 5 | 4.9 | 1.02 | 0.33, 2.39 | 4 | 5.8 | 0.69 | 0.19, 1.76 | 6 | 5.7 | 1.06 | 0.39, 2.30 | 7 | 5.2 | 1.35 | 0.54, 2.79 |
| 肝疾患 | 1 | 0.6 | 1.79 | 0.05, 9.94 | 0 | 0.5 | 0.00 | 0.00, 7.87 | 1 | 0.4 | 2.28 | 0.06, 12.69 | 0 | 0.4 | 0.00 | 0.00, 8.88 |

とを示唆するものであり、この結果は先行研究と一致するものである。しかしながら、Yuchengの先行研究では、全がんの死亡リスクは一般集団と同じであることが報告されており、今後も引き続き追跡調査を継続し、検証を積み重ねる必要があるものと考えられる。

肺がんの死亡リスクをみると、男性の油症患者では追跡調査期間全体を通して有意に高い値を示した。いくつかの先行研究では、ダイオキシン曝露により肺がんの死亡リスクが高くなることが報告されている。しかしながら、Yuchengに関する先行研究では、肺がんの死亡リスクは一

一般集団との違いはみられていない。今回の解析では、油症患者の個々の喫煙習慣については考慮していないものの、油症患者と一般集団との間で喫煙習慣を含めた教育文化的な習慣に大きな違いがあるとは考えにくいことや、喫煙との因果関係が指摘されている他のがんについては死亡リスクの増加がみられなかったことから、喫煙習慣の影響については少ないものと考えられる。

肝がんおよび肝疾患の死亡リスクは、男女ともにそれぞれ高い傾向がみられており、過去の追跡調査の結果と同様の傾向であった。しかしながら、Yuchengの先行研究によると、肝がんの死亡リスクは一般集団との違いはみられないものの、肝疾患の死亡リスクでは有意に高いことが報告されている。これらの違いについては、肝がんと肝疾患での死亡診断上の誤分類が影響している可能性がある。また、日本は先進国の中でも肝がんの死亡率が高く、特に西日本における肝がんの死亡率は全国平均と比較すると高いことが報告されている。油症患者の多くは、九州地方や中国地方といった西日本に集中しており、こういった要因も肝がんによる死亡リスクの増加に影響している可能性があると考えられる。しかしながら、油症事件発生当初からの死亡リスクの動向をみると、近年は減少傾向がみられており、油症患者の死亡リスクを長期的にみた場合には、一般集団の死亡リスクに近づいている可能性が示唆された。

本研究において、我々は油症患者の追跡調査情報を最新のものに更新し、油症患者の死亡リスクについて再評価を行った。その結果、男性の全がんおよび肺がんでは、一般人と比較すると有意に高い傾向がみられた。また、死亡リスクの長期的な傾向をみると、油症事件発生から年数が経過するに従って減少傾向がみられており、近年は一般集団の死亡リスクに近づいている可能性が示唆された。今後、引き続き追跡調査を継続するとともに、油症患者の死亡機序について詳細を明らかにすることが重要であると考えられる。

文 献

- 1) Onozuka D, Yoshimura T, Kaneko S, Furue M (2009) Mortality After Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Polychlorinated Dibenzofurans: A 40-Year Follow-up Study of Yusho Patients. *Am J Epidemiol* 169 (1): 86-95.

第7章 油症における酸化ストレス

清水和宏

1968年のカネミ油症事件発生後40年以上経過し、初期に認められた激しい症状は現在ほとんど認められなくなっている。油症の原因物質であるカネミオイルには Polychlorinated biphenyls (PCB), Polychlorinated quaterphenyls (PCQ) 及び Polychlorinated dibenzofurans (PCDF) を含むダイオキシン類が混在していたが、近年血中ダイオキシン類の微量濃度測定が可能になったことにより血中 PCB, PCQ 濃度以外に油症患者認定の新たな認定基準として血中 PCDF 値が追加された。1975年の長崎油症研究班発足以来、長崎大学医学部皮膚科学教室は油症患者の検診と油症研究に連綿として従事してきたが、1996年、PCBはその代謝過程において superoxide (O_2^-) を産生することが Oakley らによって報告された (1)。そこで我々は高 PCB 血症を示す油症患者は PCB より発生する O_2^- の影響を受けているとの仮説をたて、油症患者における酸化ストレス状態を検討すべく新たな研究をスタートさせた。脂質酸化ストレスのマーカーとしてすでに種々の酸化ストレスで高値が報告されていた 8-Isoprostane (8IP) をマーカーとして選択し、油症患者と年齢をあわせた正常コントロールで比較検討したところ油症患者尿において有意に高値を示していることを世界で初めて発見した (2) (図7.1)。

一方加藤らにより新しい酸化ストレスのマーカーとして Hexanoyl-Lysine (HEL) が1999年に報告された (3)。この脂質過酸化の初期段階を捉えるとされている HEL を酸化ストレスマーカーとして選択し血中の値を測定することにより油症患者の初期酸化ストレスの状況を評価検討

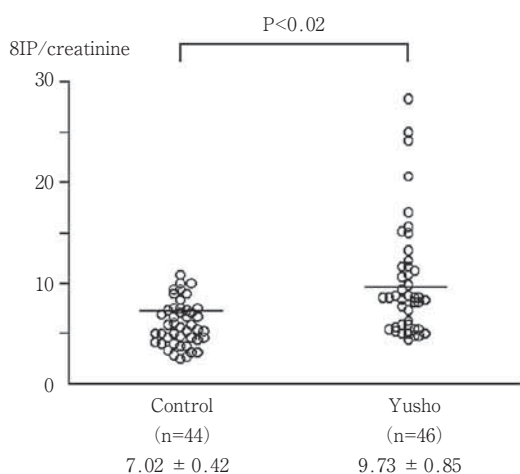


図7.1 文献2より抜粋、脂質酸化のマーカーである8IPは油症患者尿中で有意に高値を示していた。

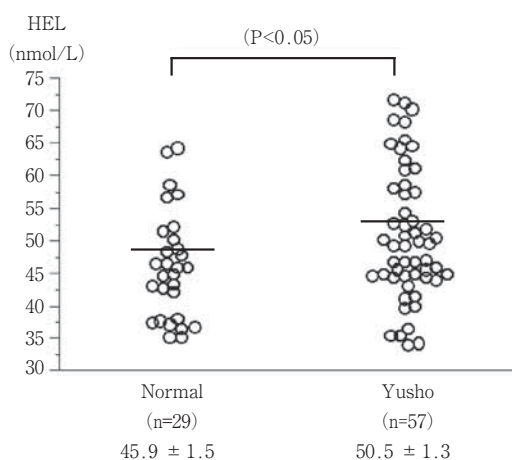


図7.2 初期酸化ストレスのマーカーであるHELは油症患者血中で有意に高値を示していた。

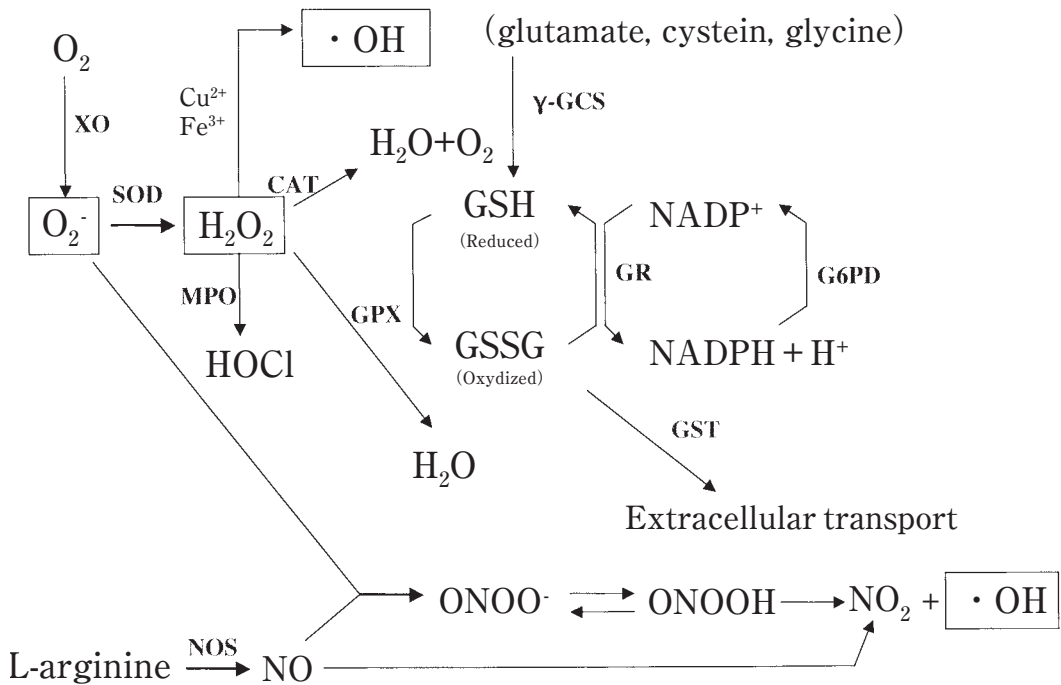


図7.3 活性酸素のメタボリックマップ

したところ正常人に比して有意な上昇を確認した (図7.2, unpublished data)。さらに患者尿を用いてHELの定量比較を検討したが尿では有意差を認めなかった。今回のHELの上昇という結果は尿中8IPに加え血中におけるHELという新しい酸化ストレスマーカーを認めたことになり、よりきめこまかな患者フォローに役立てられるものと期待される。

以上より油症は酸化ストレス状態であることが証明されたわけであるが、次に我々は酸化ストレスに40年以上さらされている油症患者における O_2^- の抗酸化機構への影響を検討した。 O_2^- はsuperoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT)により H_2O へと代謝される (図7.3)。これら代表的抗酸化酵素の比較検討を油症患者と正常コントロールの血清を用いて行った。GPX, CATにおいては異常を認めなかったが、SODのisoenzymeの中で恒常発現型であるCu, Zn-SODの有意な低下、誘導型であるMn-SODの有意な上昇を油症患者血清において確認した (4) (図7.4, 7.5)。このことは長期間の O_2^- 曝露により血中SOD値が影響を受けたものと考えられた。すなわち恒常発現型のCu, Zn-SODは O_2^- 消去のために消費され低下し、その低下のために誘導型のMn-SODが誘導をうけ上昇している可能性が考えられた。

一方 O_2^- は一酸化窒素 (nitric oxide, NO) 合成酵素の誘導をかけることが知られている (5)。代謝過程で O_2^- を出すPCBの血中濃度が高い油症認定患者においてもNOの合成が亢進している可能性を考え、NOの代謝産物であるnitriteの測定を血中にて施行した。その結果患者血中

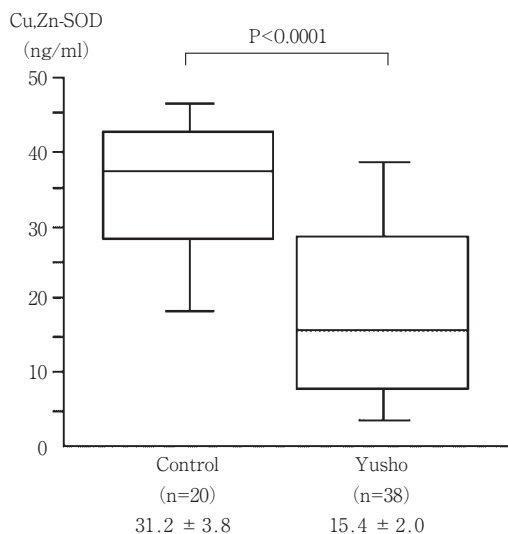


図7.4 文献4より抜粋，油症患者血中において恒常発現型 Cu, Zn-SOD は有意に低下していた。

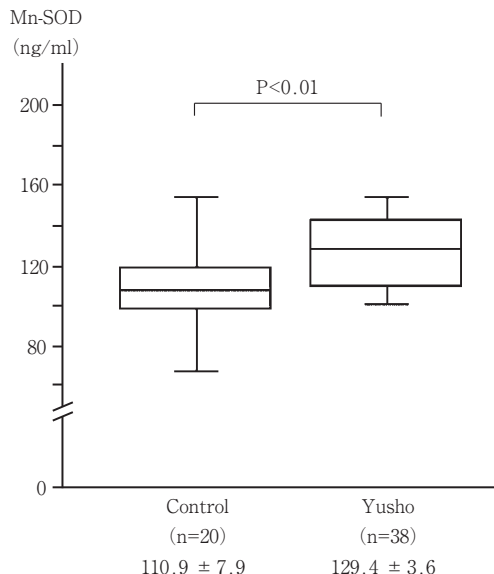


図7.5 文献4より抜粋，油症患者血中において誘導型 Mn-SOD は有意に高値を示していた。

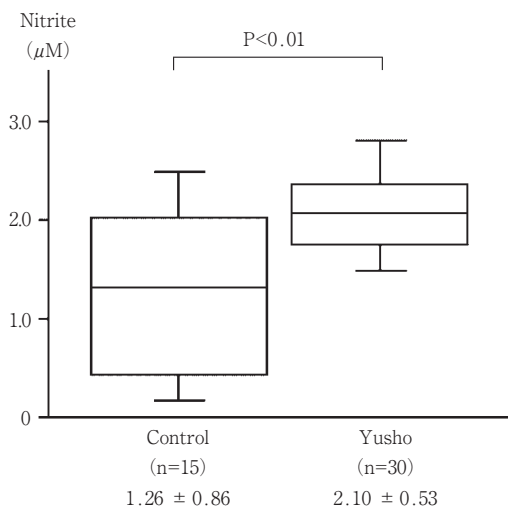


図7.6 文献6より抜粋，油症患者血中においてNO代謝産物(nitrite)は有意に高値を示していた。

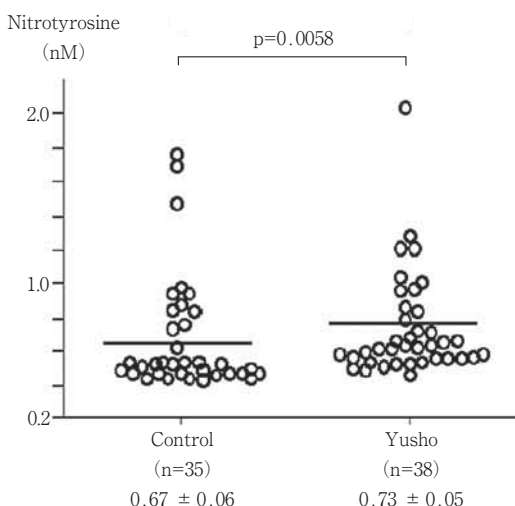


図7.7 文献7より抜粋，油症患者尿中においてnitrotyrosineは有意に高値を示していた。

の nitrite は予想通り有意に上昇を示していた (6) (図7.6)。

この事実は PCB より発生する O_2^- の影響を長期に受け続け、油症患者における NO の合成が亢進しているためと考えた。一方 O_2^- は NO と迅速に反応して peroxynitrite (ONOO^-) となり強い組織障害を示すと考えられている。我々は ONOO^- の影響により生じる最終産物である

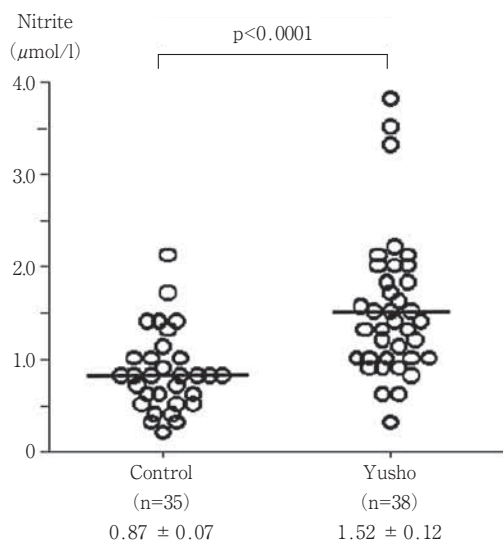


図 7.8 文献 7 より抜粋，油症患者尿中において nitrite は有意に高値を示していた。

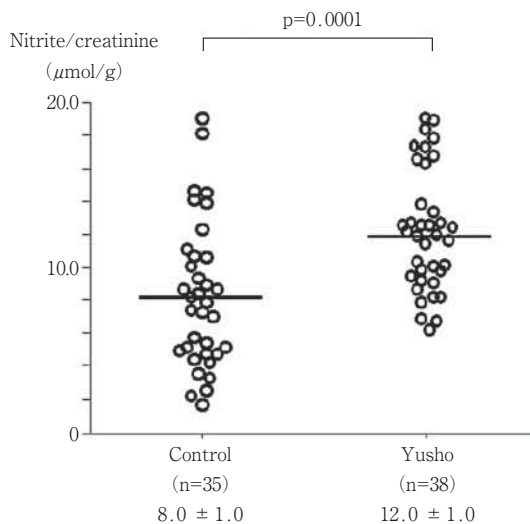


図 7.9 文献 7 より抜粋，油症患者尿中において nitrite は creatinine で補正しても有意に高値を示していた。

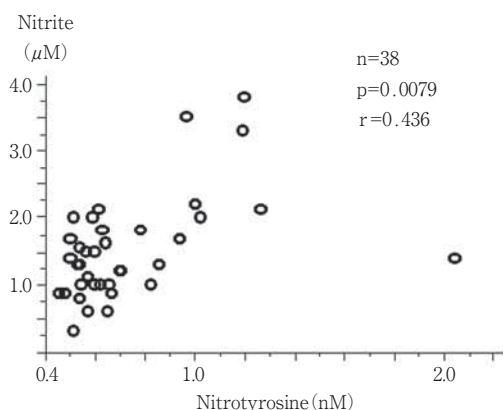


図 7.10 文献 7 より抜粋，油症患者尿中において nitrite と nitrotyrosine は正の相関を示していた。

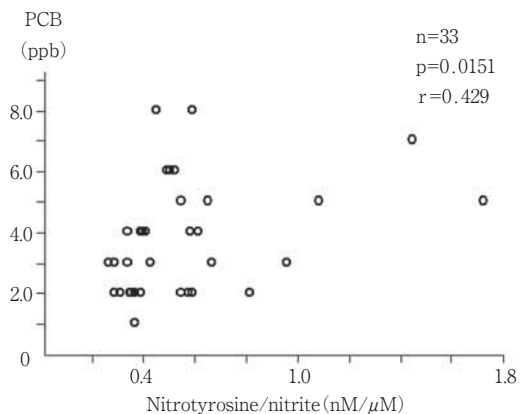


図 7.11 文献 7 より抜粋，油症患者尿中において nitrite に対する nitrotyrosine の比率は PCB 濃度に正の相関を示していた。

nitrotyrosineの検討を油症患者において行ったところ患者尿中において有意な高値を認めた(図 7.7)。また先に患者血中で高値が確認された nitrite は患者尿中においても有意な高値を示しており、(図 7.8)，この尿中 nitrite 値は尿クレアチニンで補正した値でも有意差を示していた(図 7.9)。当然ながらこの尿中の nitrite と nitrotyrosine は正の相関を示しており(図 7.10)，さらに

尿中 nitrotyrosine/nitrite 比は PCB 濃度と正の相関を示すという極めて興味深い結果を得た (図 7.11)。すなわち $O_2^- + NO \rightarrow ONOO^-$ の反応における O_2^- の供給が PCB による可能性が示唆されたことになる (7)。

我々は人類史上初めての PCB, PCQ 及びダイオキシン類複合汚染による中毒被害者である油症患者が慢性酸化ストレス状態にあることを初めて確認し、患者は酸化ストレスの影響を長期間受け続け抗酸化機構の乱れを生じているという現状を報告した。現在漢方による臨床治験や高脂血症治療薬による臨床治験が行われているが、油症患者体内の汚染物質除去効果のある薬剤の開発や確認は未だなされていないのが現状である。油症治療の第一選択は PCB, PCQ 及びダイオキシン類の除去、排出促進であるが、それがむずかしい現状において次なる選択は、我々が見いだした「油症患者は、慢性的に酸化ストレスに曝されている」という状態を改善するための抗酸化剤や抗酸化酵素の治療利用と考えられる。すなわち、酸化ストレスに曝露されるが故に起こる疾病に対する予防的意味合いにおいてその投与は極めて意味のあるものと考えられ、今までに見いだした酸化ストレスのマーカーは治療効果判定の良い指標にもなりうるため極めて重要である。我々は今まで蓄えてきたデータや手技を携え油症患者の新しい治療薬の開発や診療に関わり、少しでも油症患者の治療、予後改善に役立てれば幸いである。

文 献

- 1) Oakley GG et al (1996) Oxidative DNA Damage Induced by Activation of Polychlorinated Biphenyls (PCBs): Implications for PCB-Induced Oxidative Stress in Breast Cancer. *Chem. Res. Toxicol.* 9: 1285-1292.
- 2) Shimizu K. et al (2007) Lipid peroxidation is enhanced in Yusho victims 35 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl. Toxicol.*, 27: 195-197.
- 3) Kato Y et al (1999) Formation of Ne-(hexanoyl) lysine in protein exposed to lipid hydroperoxide. *J Biol. Chem.* 274 (29): 20406-20414.
- 4) Shimizu K et al (2003) Serum antioxidant levels in Yusho victims over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *Toxicol. Ind. Health* 19: 37-39.
- 5) Adcock IM et al (1994) Oxidative stress induces NFkappaB DNA binding and inducible NOS mRNA in human epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Co.* 199: 1518-1524.
- 6) Shimizu K et al (2002) Serum concentration of nitric oxide in Yusho patients over 30 years after the accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Japan. *Toxicol. Ind. Health* 18: 45-47.
- 7) Shimizu K. et al (2008) Increased levels of urinary nitrite and nitrotyrosine in Yusho victims 40 years after accidental poisoning of polychlorinated biphenyls in Nagasaki, Japan. *J Appl. Toxicol.*, 28: 1040-1044.

第8章 油症におけるクレアチンキナーゼ

吉村俊朗, 中野治郎, 沖田 実, 北村 喬

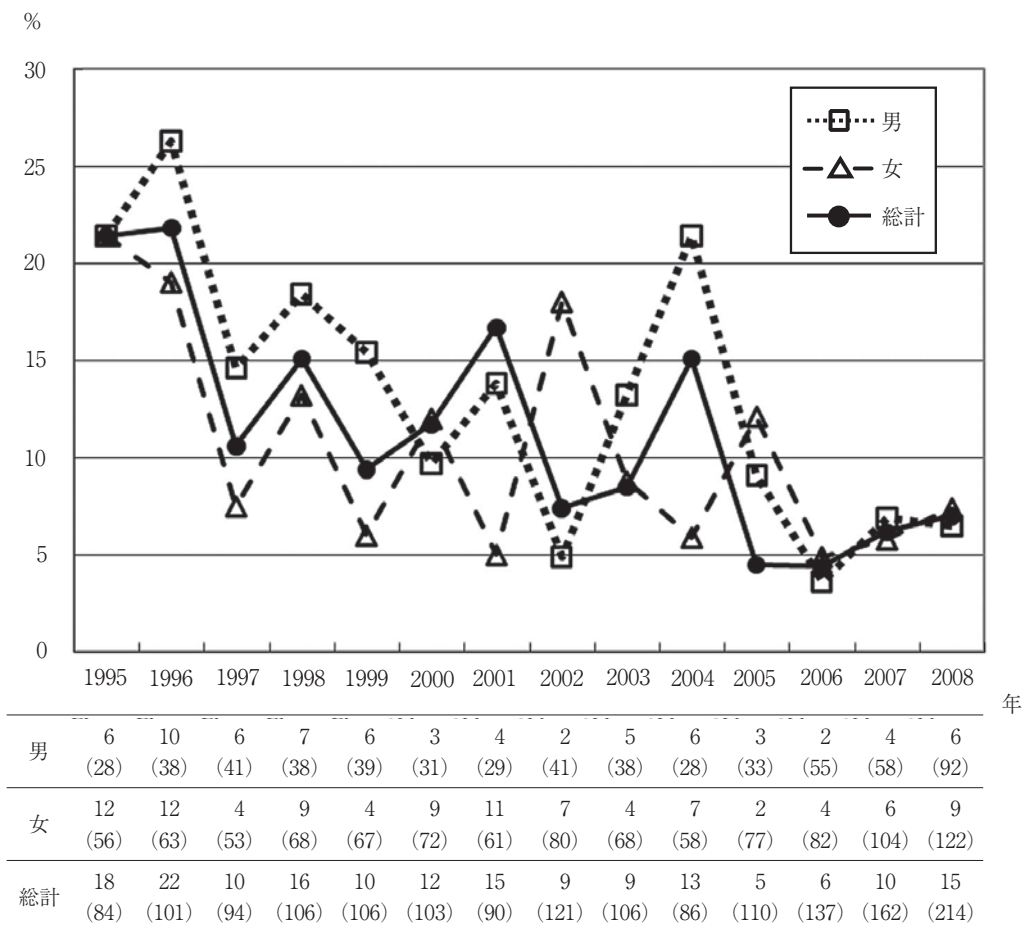
8.1 はじめに

血清クレアチンキナーゼ (CK) は, 筋ジストロフィー症で高値を呈することが発見され, 現在, 筋疾患のマーカーとして臨床で用いられている。血清 CK が高値を示す疾患は, 筋の壊死を呈する筋疾患 (進行性筋ジストロフィー症, 多発筋炎・皮膚筋炎, アルコール性ミオパチー, 低カリウム血清ミオパチー, 悪性高熱, 凍傷, 虚血性筋障害等), 神経原性筋萎縮 (Kugelberg-Welander 病, Charcot-Marie-Tooth 病, 筋萎縮性側索硬化症), 中枢神経系疾患 (脳血管障害の急性期, 髄膜脳炎, てんかん発作時), 中毒 (アルコール中毒, 催眠薬中毒, クロフィブレート中毒, クロロキン中毒, ピンドロール), 心疾患 (心筋梗塞の急性期, 心筋炎, 心外膜炎), 内分泌疾患 (甲状腺機能低下症, 副甲状腺機能低下症, 偽性副甲状腺機能低下症, 末端肥大症, 糖尿病), 麻酔時など様々な疾患で上昇することが報告されている (1)。

カネミ油症検診者の血清データの中で, CK の上昇が高頻度に認められるが, その頻度, 上昇の意義に関しては不明であった。そこで, 1995 年から 2008 年までカネミ油症検診者の血清 CK 上昇に関して検討した。また, 血清アルドラーゼ (fructose-1, 6-bisphosphate aldolase) は分子量約 15 万~16 万で, 骨格筋, 脳, 心筋, 大腸, 肝, 腎に多く存在する。Polychrolobiphenyl (PCB) は, 動物実験で肝のアルドラーゼの活性を抑制すると報告 (2, 3) されていることもあり, カネミ油症検診者の血清アルドラーゼ (ALD) 活性の低下にも注目し, CK, PCB, PCQ などとの関係を調査した。

8.2 血清 CK の経年変化

長崎県の油症検診は, 五島地区 (玉之浦, 奈留) においては午前中の空腹時, 長崎地区では午後より行われている。図 8.1 に示すように, 1995 年には受診者の 21.4 % に血清 CK 上昇が認められたが, 2008 年には 7.0 % まで減少してきている。図 8.2 に血清 CK 異常率の経年変化とその回帰直線をしめしたが, 年ごとに検診者の CK 異常率は減少している ($r = -0.76$, $p < 0.001$)。表 8.1 には, 1995 年から 2008 年までの各年の男女合わせた長崎県カネミ油症検診者各個人の血液 PCB 濃度, 血液 PCQ 濃度の平均値, および男性の血液 PCB 濃度, PCQ 濃度, 女性の血液 PCB 濃度, PCQ 濃度の平均値を表した。この表をもとにして, 長崎県の油症検診者の 1995 年から 2008 年までの血液 PCB 濃度の平均値の散布図と回帰直線をしめした ($r = -0.82$, $p < 0.001$) (図 8.3 (A))。年々 PCB 濃度は減少してきている。同様に, 図 8.3 (B) には血液 PCQ 濃度の平均値の散布図と回帰直線を示した。血液 PCQ 濃度は, PCB と異なり年々の減少は認められていない。また, 血清 CK の異常率と血液 PCB 濃度の相関を求め, 図 8.4 に男女合



括弧内の数字は受診者総数で、数字は血清CKが異常値を呈した人数

図 8.1 CK 異常率の経年変化

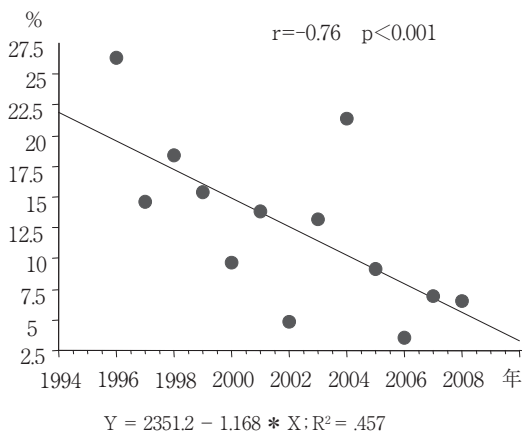


図 8.2 CK 異常率の経年変化と回帰直線

表 8.1 血液 PCB 濃度と血液 PCQ 濃度

| 年 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 平均±標準偏差 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------------|
| PCB 総 | 3.69 | 3.80 | 3.41 | 4.00 | 3.43 | 2.99 | 3.96 | 3.40 | 3.43 | 2.91 | 2.77 | 2.02 | 2.59 | 2.03 | 3.17 ± 0.65 |
| PCB 男 | 4.24 | 4.62 | 4.14 | 4.47 | 4.17 | 3.71 | 4.62 | 3.88 | 3.63 | 3.48 | 3.38 | 2.18 | 2.45 | 2.22 | 3.66 ± 0.84 |
| PCB 女 | 3.41 | 3.27 | 2.81 | 3.74 | 2.97 | 2.68 | 3.63 | 3.12 | 3.31 | 2.62 | 2.51 | 1.92 | 2.69 | 1.89 | 2.90 ± 0.57 |
| PCQ 総 | 0.09 | 0.28 | 0.40 | 0.33 | 0.43 | 0.39 | 0.46 | 0.34 | 0.82 | 0.38 | 0.21 | 0.24 | 0.44 | 0.26 | 0.36 ± 0.17 |
| PCQ 男 | 0.03 | 0.24 | 0.32 | 0.27 | 0.36 | 0.31 | 0.36 | 0.25 | 0.70 | 0.28 | 0.15 | 0.19 | 0.25 | 0.18 | 0.28 ± 0.15 |
| PCQ 女 | 1.06 | 0.30 | 0.46 | 0.37 | 0.48 | 0.42 | 0.51 | 0.40 | 0.88 | 0.42 | 0.23 | 0.27 | 0.59 | 0.31 | 0.48 ± 0.23 |

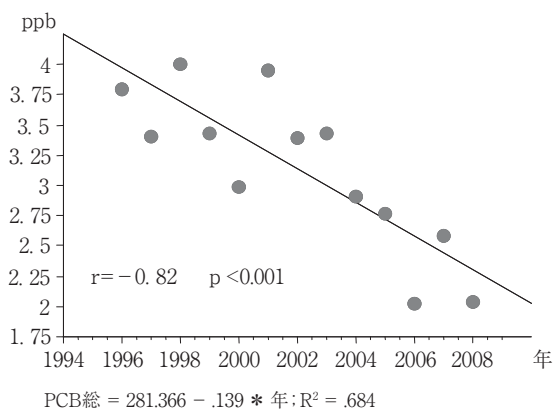


図 8.3(A) 血液 PCB 濃度の経年変化

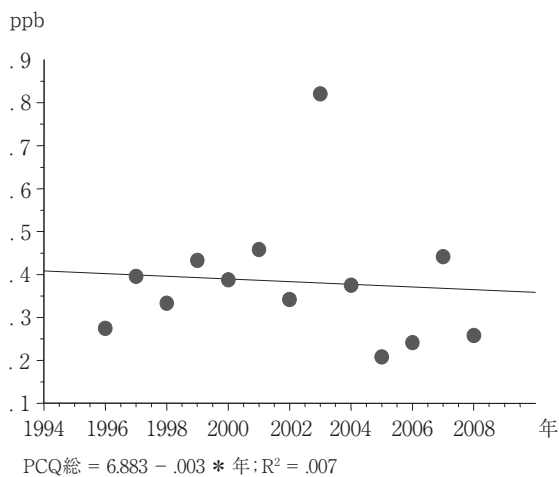


図 8.3(B) 血液 PCQ 濃度の経年変化

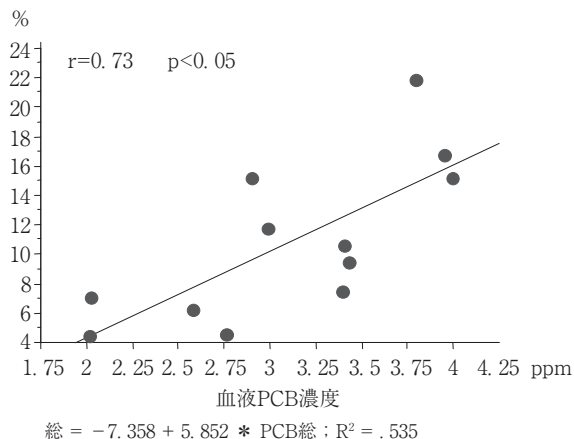


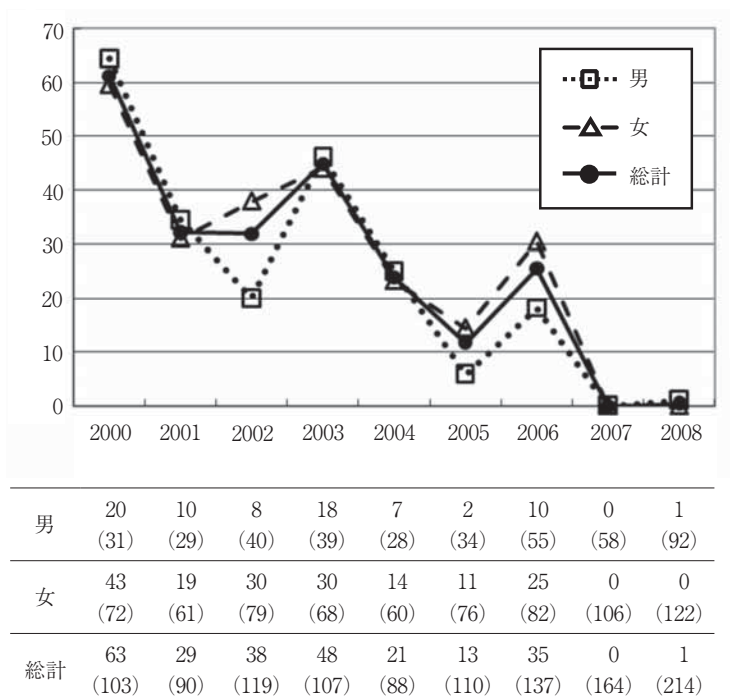
図 8.4 CK 異常率と血液 PCB 濃度の相関

わせた血清 CK 異常率とその年度の血液 PCB 濃度の平均値の散布図と回帰直線を表している。この相関係数は 0.73 ($p < 0.05$) で血清 CK の異常率と血液 PCB 濃度との間に強い相関を認めた。同様に、男性のみの CK 異常率と男性検診者の PCB 濃度との相関係数は 0.69 ($p < 0.05$)、女性のための CK 異常率と PCB 濃度の相関係数は 0.57 ($p < 0.05$) で、血清 CK の異常率と血液 PCB 濃度に有意な相関を認めた。血液 PCQ 濃度と CK 異常率との相関を求めたが、男女合わせた CK 異常率、男女別々の異常率いずれも相関を認めなかった。

以上のことから、カネミ油症検診者の血清 CK 上昇には、血液 PCB が関与していることが示唆される。

8.3 血清アルドラーゼ (ALD)

ALD は六炭糖であるフルクトース 1, 6 ビスリン酸 (FDP) を開環縮合させる反応に関与したり、肝臓においてフルクトース 1-リン酸 (F1P) を可逆的に触媒する酵素である。糖代謝において重要な役割を演じている分子量約 15~16 万の酵素で A, B, C の 3 種類のアイソザイムからなる (4)。全ての細胞に存在しているが、特に筋肉、肝臓、脳に多く存在する。それぞれ筋型である A 型、肝臓型である B 型、脳型である C 型に分かれる (5)。A 型 (筋型) は FDP に対して高い親和性を持ち、解糖系からエネルギー産生を行っている。B 型 (肝型) は FDP と F1P 共に同等に親和性を持ち、等しく触媒する。FDP と F1P を共に基質にすることは糖の新生に有益である。C 型 (脳型) は A 型と B 型の間隔的な性質で脳・脊髄などの神経細胞に多く含まれる。通常、血清 ALD 活性測定は、FDP を基質として UV 法で測定されている。従って、筋組織に多い A 型の酵素活性測定に適した条件で血清 ALD 活性が測定されている (6)。年齢による血清 ALD の差は、成人においては、20~39 歳、40~59 歳、60~70 歳の 3 群間の平均値と標準偏差に男女ともに有意差を認めていない (7)。そして、ALD は解糖系と糖新生系のいずれにおいても関与する酵素である。



数値は血清 ALD 値が異常を呈した人数で、括弧内の数字は受診者総数

図 8.5 血清 ALD の異常率と経年変化

PCB 126 は FDP と F1P を基質とした ALD 活性を阻害する (2, 3)。従来、臨床では血清 ALD は、進行性筋ジストロフィー症、多発筋炎などの筋疾患、甲状腺機能低下症に伴う筋疾患、肝疾患 (1)、白血病などの悪性腫瘍の際、高値を呈する疾患として注目されてきた (8)。血清 ALD が低下する疾患は、発生頻度が極めて少なく、遺伝性果糖不耐症 (9)、Tay-Sacks 病などがあり、また、エストロゲンの投与で血清 ALD は低下する (10)。そこで、長崎県カネミ油症検診者を対象に血清 ALD を測定し、血清 CK、血液 PCB、PCQ、PCDF 濃度との関係について検討した。

8.3.1 血清 ALD 値が正常値以下に低下した率の経年変化

PCB 126 が ALD 活性を抑制したと報告 (2, 3) されているので、血清 ALD 活性が正常値以下に低下した群を異常群として検討した。男女ともに合わせた血清 ALD 異常率は、測定を開始した 2000 年は 61.2% に異常が認められたが、2008 年には 0.5% に減少した (図 8.5)。

8.3.2 血清 ALD と血清 CK、および血液 PCB 濃度との関係 (11)

(1) 検討方法

長崎県のカネミ油症検診者の血液を 2000 年から 2006 年の期間、調査し、個々人の血清 ALD

表 8.2 血清 ALD 値に基づく分類 (7 年分)

| | 人数 | 性別 | | 地区別 | | |
|-------------|---------------|------|------|------|------|------|
| | | 男性 | 女性 | 長崎 | 玉之浦 | 奈留 |
| 正常群 | 28 名 (30.1%) | 8 名 | 20 名 | 16 名 | 9 名 | 3 名 |
| 一時低下群 (低頻度) | 24 名 (25.8%) | 5 名 | 19 名 | 7 名 | 13 名 | 4 名 |
| 一時低下群 (高頻度) | 38 名 (40.9%) | 15 名 | 23 名 | 6 名 | 16 名 | 16 名 |
| 低下群 | 3 名 (3.2%) | 2 名 | 1 名 | 0 名 | 3 名 | 0 名 |
| 合計 | 93 名 (100.0%) | 30 名 | 63 名 | 29 名 | 41 名 | 23 名 |

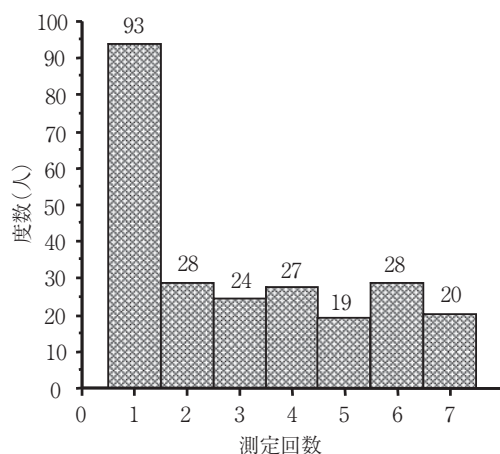


図 8.6 血清 ALD 測定回数の分布 (2000~2006 年)

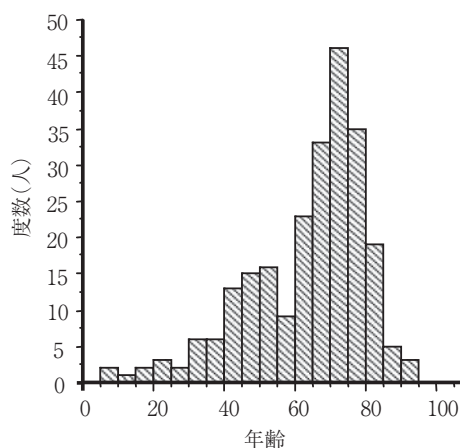


図 8.7 年齢の分布 (2000~2006 年)

の経過と変動, ならびに血清 CK との関連性, 血液 PCB, PCQ, PCDF 濃度との関係を検討した。血清 ALD を 4 回以上測定した 93 名 (男性 30 名, 女性 63 名) を分析対象とした。そして, 血清 ALD に基づき以下の 4 群に分類し, 各群の血清 CK, 血液 PCB, PCQ, PCDFs 濃度, TEQ を比較検討した。血清 ALD の正常範囲は 1.9~4.7 U/l である。

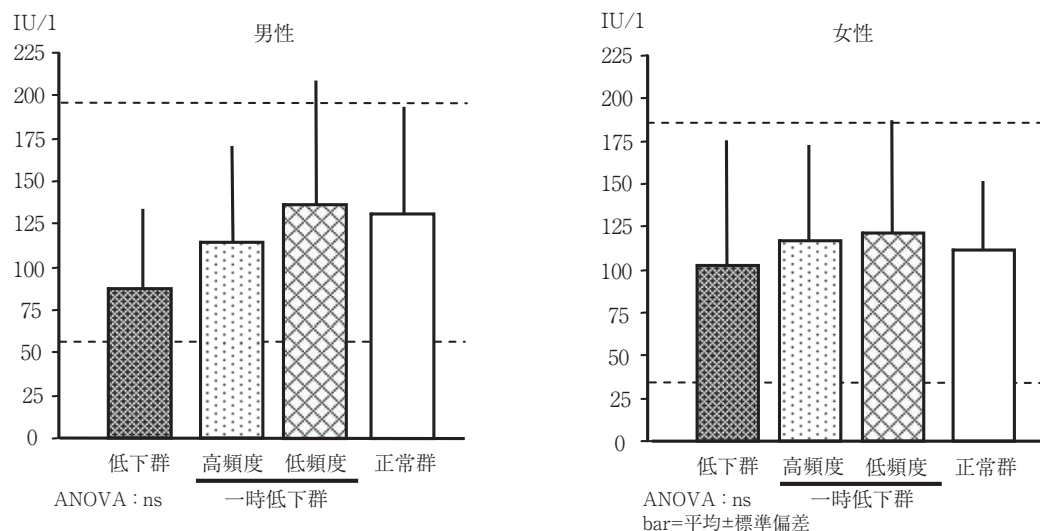
正常群: 毎回正常範囲 (1.9~4.7 U/l) であった検診者。

一時低下群 (低頻度): 1 回のみ, 低値であった検診者。

一時低下群 (高頻度): 少なくとも 2 回以上, 低値であった検診者。

低下群: 毎回の検診で低値であった検診者。

血清 ALD の値により 4 群に分類した結果, 表 8.2 のような人数であった。2000 年から 2006 年までの 7 年間, 血清 ALD の測定状況をみると, 1 回のみ受診は 93 名 (38.9%), 2 回が 28 名 (11.7%), 3 回 24 名 (10.0%), 4 回 27 名 (11.3%), 5 回 19 名 (7.9%), 6 回 28 名 (11.7%), 7 回 20 名 (8.3%) で, 7 年間で平均 3 回の受診状況であった (図 8.6)。対象となった検診者の年齢分布を図 8.7 に示す。受診年齢は 70 から 75 歳が最も多かった。



グラフ中に CK 値の正常範囲を点線で示している。

図 8.8 各群の血清 CK (血清 ALD による分類)

表 8.3 血清 CK 上昇群の血清 ALD 値

| | 男性 | 女性 |
|-------|------------------------|-------------------------|
| CK 値 | 275.0 ± 59.4 (n=34) | 247.3 ± 109.5 (n=59) |
| ALD 値 | 3.1 ± 1.4 (n=34) | 2.8 ± 1.2 (n=59) |

(2) 血清 ALD と血清 CK の関係

血清 ALD の変化に伴う各群の血清 CK 変動の有無を検討し (図 8.8), 血清 CK 上昇と血清 ALD 低下の相関も検討した。その結果は血清 CK に有意差もなく, 血清 CK 上昇と血清 ALD 低下の相関も明らかにできなかった (11)。また, 血清 CK 上昇群の血清 ALD の平均値を求めた。その血清 ALD は, 正常値の範囲内であった (表 8.3)。血清 CK 上昇群の血清 ALD のヒストグラムを図 8.9 (A)(B) に示した。男性の 1 例のみに血清 CK と血清 ALD が共に上昇していた。多発筋炎や筋ジストロフィー症など筋の壊死を認める疾患では血清 CK と血清 ALD が共に上昇するが, カネミ油症検診者にみられる血清 CK 上昇の機序は筋の壊死によるものではないと推測した。

(3) 血清 ALD の変化と血液 PCB, PCQ 濃度の関係

血清 ALD が常に低下している群および高頻度に低下している群の 2 群は, 血清 ALD に異常のない正常群に比較し, 血液 PCBs 濃度は有意に高値を示した。血液 PCQ 濃度には各群間で有

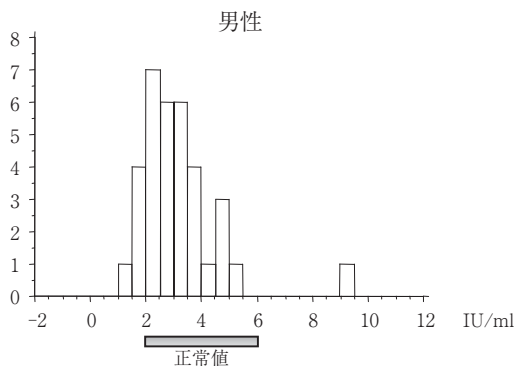


図 8.9(A) 高 CK 血症の血清 ALD 値の分布

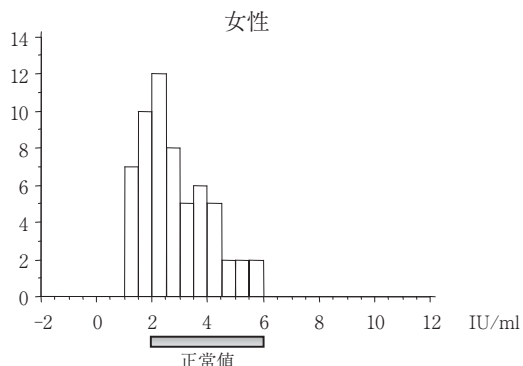


図 8.9(B) 高 CK 血症の血清 ALD 値の分布

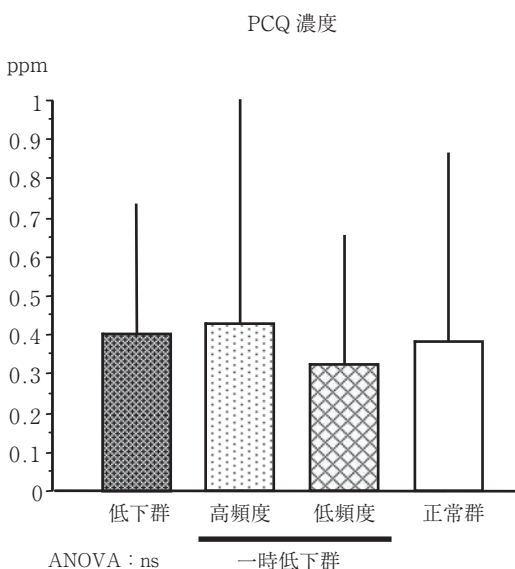
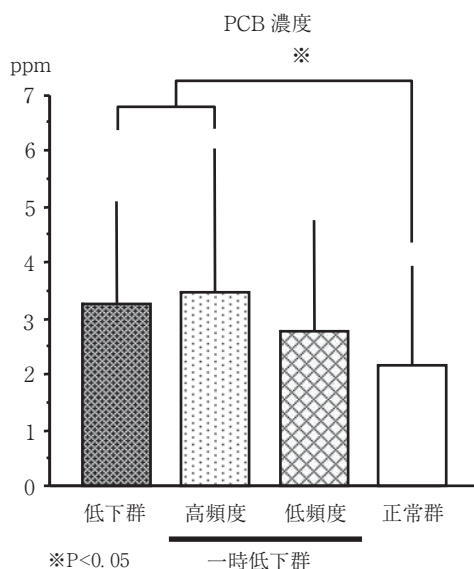


図 8.10 各群の血中 PCBs, PCQ 濃度 (血清 ALD による分類)

意な差を認めなかった (図 8.10)。

(4) 血清 ALD 値の変化と血液 PCDF 濃度, TEQ の関係

血清 ALD が常に低下している群および高頻度, 低頻度低下しているいずれの群も, 血清 ALD に異常のない正常群に比較し, 血液 PCDFs 濃度, TEQ 共に高い値を示したが, 統計学的に有意差を認めなかった (図 8.11)。

(5) 地域別での血清 ALD 値, 血清 CK 値, PCB, PCQ, PCDFs 濃度, TEQ の比較 (12)

2000 年から 2005 年までのデータを使用し, 地域別でも血清 ALD の比較を行った。統計学的処理としては, 一元分散分析, PLSD の Fisher 法を適用し, 危険率 5%未満で, これら各群の血清 CK, 血液 PCB, PCQ, PCDFs 濃度および TEQ を比較検討した。対象となった検診者数は,

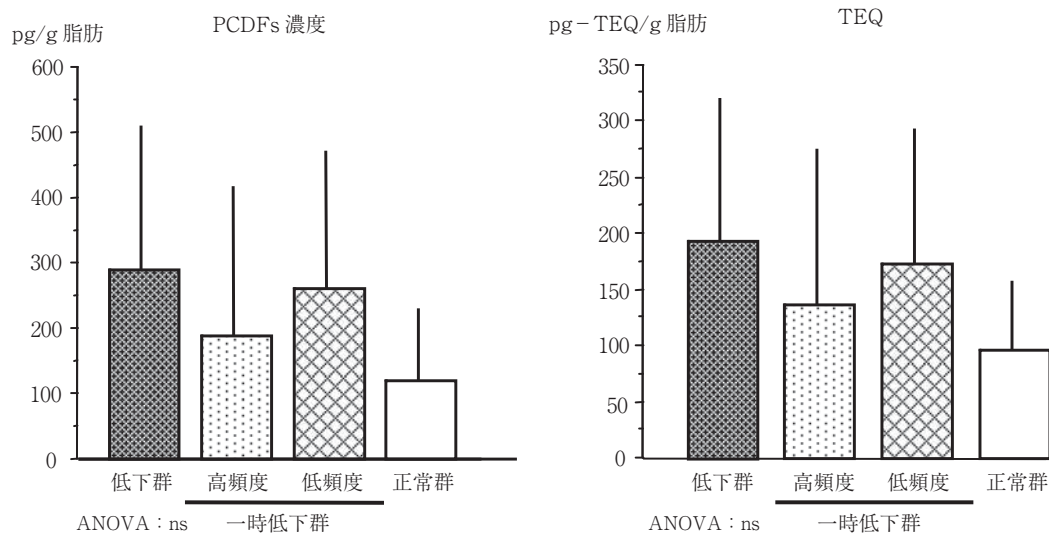


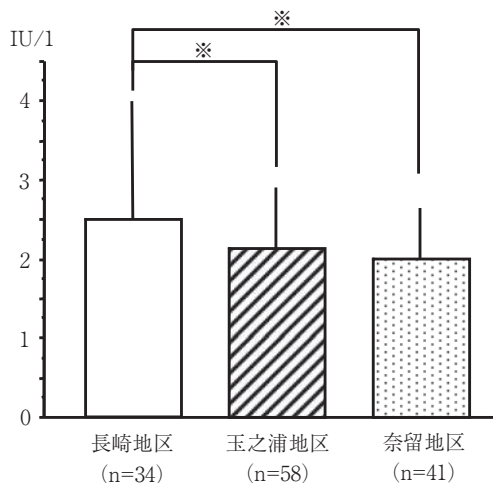
図 8.11 各群の血中 PCDFs 濃度・TEQ (血清 ALD による分類)

長崎地区 (34 名, 延べ 115 名),
 玉之浦地区 (58 名, 延べ 217 名),
 奈留地区 (41 名, 延べ 111 名) であった。

長崎地区と比較し, 玉之浦地区, 及び奈留地区の血清 ALD の値は有意に低下していた (図 8.12)。一方, 血清 CK 値を検討すると, 男性では玉之浦地区, 奈留地区で長崎地区に比べ有意に高値を示したが, 女性では差がなかった。(図 8.13)。血液 PCB の濃度に関しては, 玉之浦地区が最も高く, 奈留地区がこれに次ぎ長崎地区が有意に低かった (図 8.14 (A))。PCQ の濃度も同様だが, 統計的な有意差は玉之浦地区と長崎地区でのみ認められた (図 8.14 (B))。また, PCDFs 濃度および, TEQ に関して同様に検討すると, 玉之浦地区が長崎地区に比較して有意に高かった (図 8.15 (A)(B))。まとめると, 玉之浦地区および奈留地区での血清 CK 値は, 長崎地区に比べ有意に高値を示している。加えて, 血液 PCB, PCQ, PCDFs 濃度および TEQ の値は, 玉之浦地区で有意に高かった。

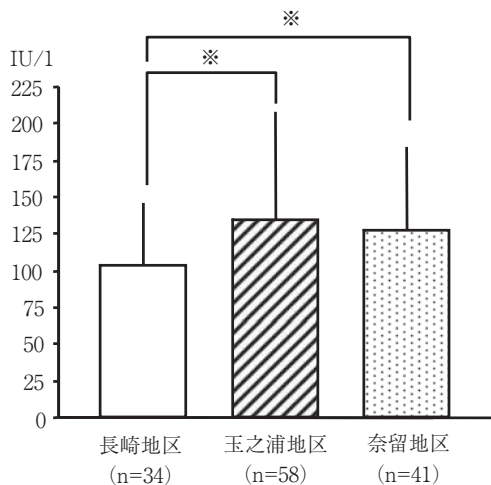
(6) 血清 ALD の低下に対する因子の検索

2000 年から 2006 年のカネミ油症検診者の中で血清 ALD を 1 回以上測定した 230 名を対象とし, 7 年間で測定された血清 ALD の中央値をデータとして採用した。そして, 血清 ALD の低下に対する因子を見いだす目的に, 血清 ALD (中央値) と血液 PCB 濃度, 血液 PCQ 濃度, 血清 CK, T. Chol, LDH, Hct, BUN, ChE, GOT, GPT の相関, ならびにそれぞれの寄与率を重回帰分析を用いて検討した。その結果, 採用された因子としては, 血液 PCB 濃度と GPT が採用された (図 8.16, 表 8.4)。血液 PCB 濃度と血清 ALD は負の相関関係があり ($r = -0.16$, $p < 0.05$), 血清 GPT は正の相関を示した ($r = 0.48$, $p < 0.0001$)。以上の結果から, 血清 ALD は, 肝機能の GPT が高いと血清 ALD も上昇し, 血液 PCB 濃度が高いと血清 ALD 値は低下す



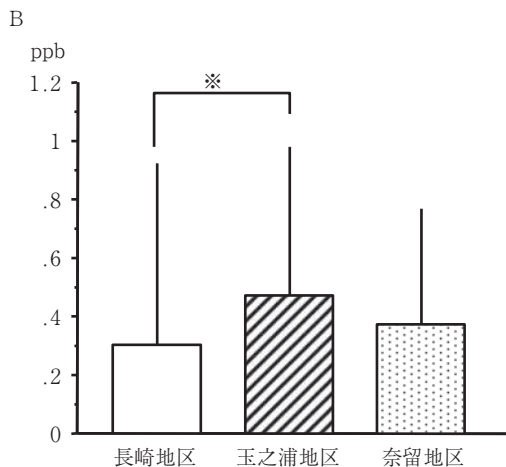
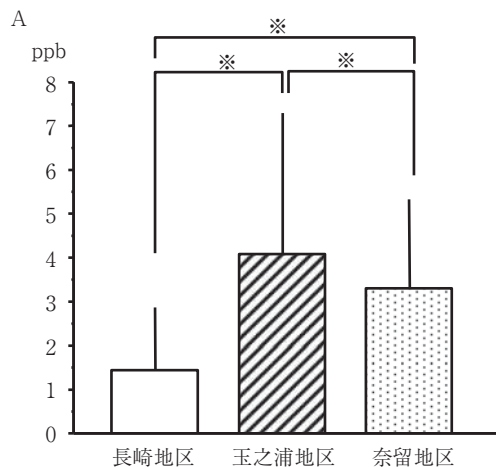
A: カネミ油症検診者, B: 健常人, 平均±標準偏差
 ※ P < 0.05

図 8.12 地区別の血清 ALD 値



平均±標準偏差, ※ P < 0.05

図 8.13 地区別の血清 CK 値 (男性)



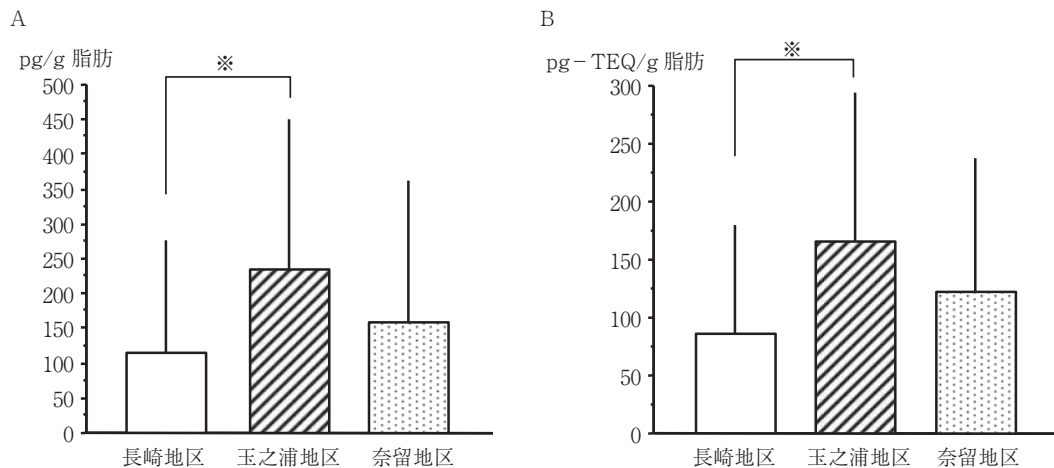
A: 血中 PCB 濃度, B: 血中 PCQ 濃度, bar = 平均±標準偏差
 ※ P < 0.05

図 8.14 地区別の血中 PCB, PCQ 濃度

ることになる。

(7) まとめ

検診の度に血清 ALD が低値を呈する群は、正常群と比較して、血液 PCB 濃度が高値を示した。また、地区別に検討した場合も、血清 ALD が低下している地区の血液 PCB 濃度は高値を示した。そして、重回帰分析の結果、血清 ALD の低下には PCB 濃度が関与している。しかし、



A: 血中 PCDFs 濃度, B: 血中 TEQ 濃度, bar = 平均 ± 標準偏差
 ※ P < 0.05

図 8.15 地区別の血中 PCDFs, TEQ 濃度

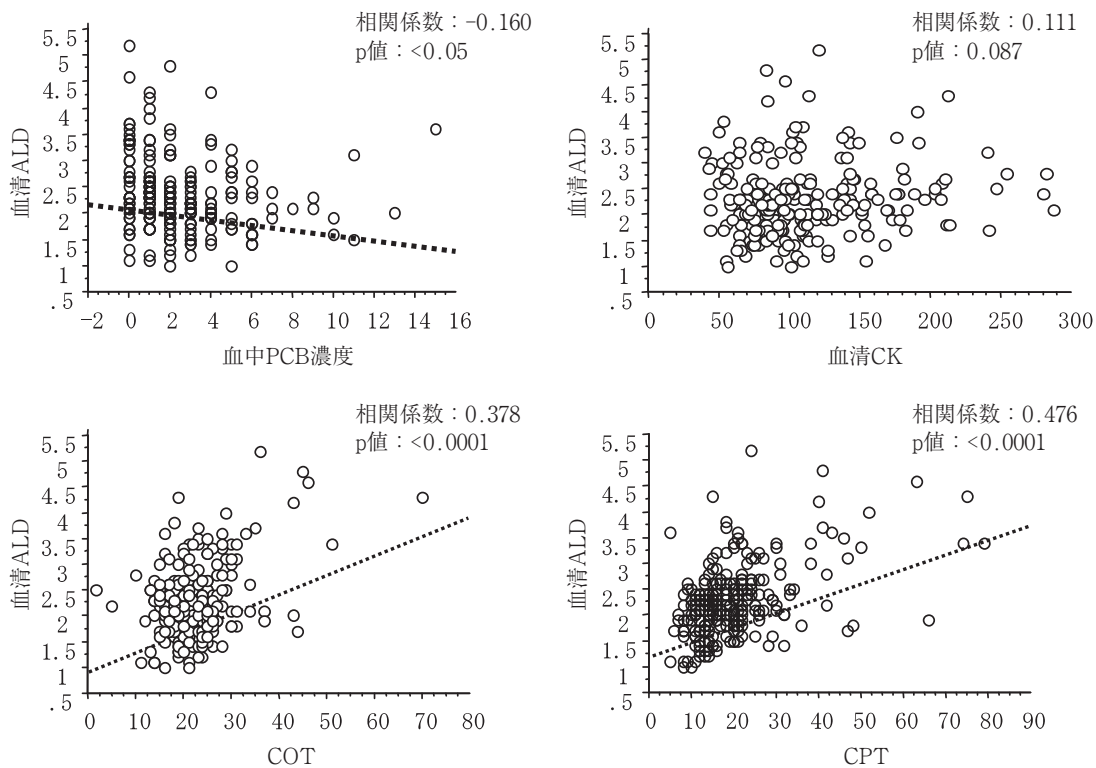


図 8.16 血清 ALD と血中 PCB 濃度, 血清 CK, GOT, GPT の相関

表 8.4 採用された因子

| | 回帰係数 | 標準誤差 | 標準回帰係数 | t 値 | p 値 |
|-----|--------|-------|--------|--------|----------|
| 切片 | 1.839 | 0.096 | 1.839 | 19.226 | < 0.0001 |
| GPT | 0.030 | 0.004 | 0.497 | 8.425 | < 0.0001 |
| PCB | -0.043 | 0.017 | -0.150 | -2.535 | 0.0120 |

相関係数 = 0.527, $R^2 = 0.277$, 自由度調整 $R^2 = 0.270$, RMS 残差 = 0.611

血液 PCQ, PCDFs 濃度と TEQ の関与は明らかにできなかった。

カネミ油症検診者では、発症初期には、全身倦怠感、食欲不振、微熱感、頭重感などの症状が報告されている (13)。ALD は解糖系と糖新生系のいずれにおいても関与する酵素であることもあり、ALD 活性の低下が、発症初期に認められた様々な愁訴を説明する原因の一つになり得る可能性がありそうである。

8.4 カネミ油症検診者の血清 CK 上昇の要因

8.4.1 血清 CK 上昇と運動量との関係 (14)

1992 年から 1996 年までの長崎県のカネミ油症検診受診者 (1992 年 120 名, 1993 年 135 名, 1994 年 134 名, 1995 年 91 名, 1996 年 109 名) の血清 CK の値と、脱水の指標として血液ヘマトクリット値 (Hct), 血清尿素窒素 (BUN) の値, さらに血液 PCB 濃度を求めた。また, 検診の日の仕事の状況を聴取し, その程度を肉体労働なし: 0, 軽労働: 1, 中労働: 2, 重労働: 3 にランク付けした。各年度の血清 CK の有効サンプルは, 1992 年 115 名, 1993 年 134 名, 1994 年 137 名, 1995 年 95 名, 1996 年 109 名で, これらのサンプルのうち血清 CK の上昇を認めたものは 1992 年 26 名 (22.6%), 1993 年度 19 名 (14.2%), 1994 年度 27 名 (19.7%), 1995 年度 17 名 (17.8%), 1996 年 21 名 (19.3%) であった。1993, 1994, 1995 年の 3 年間の有効延べサンプル ($n = 263$) について相関分析を行うと, 血清 CK は Hct, BUN, PCB 濃度, 運動量と有意な相関関係が認められた。また, BUN と PCB 濃度の間にも有意な相関関係が認められた。(表 8.5)。そこで, 血清 CK を目的変数, Hct, BUN, PCB 濃度, 運動量の 4 変数を説明変数とした重回帰分析を行い, 血清 CK 上昇に直接的な影響を及ぼす因子を検討した。重回帰分析では, 表 8.5 に示す分散分析表のように有意な結果が得られた。次に, 各説明変数の標準偏回帰係数を算出すると, Hct: -0.19, BUN: 0.14, PCB 濃度: 0.15, 運動量: 0.25 で, 運動量が最も直接的な因子で, 次いで PCB, BUN 濃度の順であった。また, Hct は負の直接的な因子であった (図 8.17)。これらの分析から, PCB の血液濃度が高い検診者で受診当日の運動量が多く, Hct 値が低く, 血清尿素窒素値が高い検診者に血清 CK の値が高くなることが示唆された。

BUN の上昇は, 検診時期が真夏の暑い時期であり, 労働もしくは運動による発汗, 脱水に伴うものと推測した。しかし, BUN の上昇と腎機能との関係などは今後の課題として残った。血清 Hct の低下の原因は, 検討されていない。血清 CK は 95% 以上が筋組織に由来し, 筋組織障害の指標として知られている。そして過度の運動負荷により正常人でも血清 CK の上昇が報告さ

表 8.5 ピアソンの相関係数

| | CK | Hct | BUN | PCB | 運動量 |
|-----|---------|-------|--------|------|-----|
| CK | | | | | |
| Hct | -0.17** | | | | |
| BUN | 0.21** | -0.04 | | | |
| PCB | 0.18** | 0.03 | 0.23** | | |
| 運動量 | 0.25** | 0.09 | 0.10 | 0.01 | |

** : P < 0.01

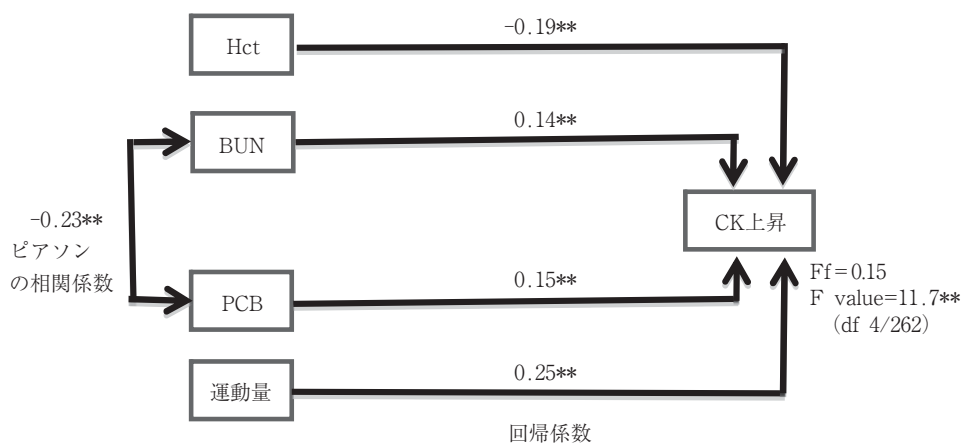


図 8.17 重回帰分析の結果

れているが (15, 16, 17), 筋細胞膜の透過性の亢進で上昇することもある (18)。

8.4.2 甲状腺ホルモンとの関係

(1) 長崎県カネミ油症検診者の甲状腺ホルモン (freeT4 と TSH)

血液 PCB 濃度の上昇は、甲状腺機能低下症もしくは、甲状腺ホルモンの低下を来すことが報告されている (19, 20)。ラットにおける研究では freeT4 の低下が報告されているが (20), TSH や T3 の値は変化を認めていない (21)。また、人の新生児において血清 TSH の高値, freeT4 の低値などが報告されている (22)。これら甲状腺ホルモンの低下は、肝における UDP-glucuronosyltransferase が誘導されることによると考えられている (20)。また、甲状腺機能低下症は血清 CK 上昇の要因となり得るため、1995 年から 1997 年の検診者を対象に血清 freeT4 と TSH を測定し、血液 PCB・PCQ 濃度との関連性を検討した。その結果を図 8.18 に示す (図 8.18 (A) には 3 年間の freeT4 の値のヒストグラム, 図 8.18 (B) には TSH の値のヒストグラムを示す)。甲状腺ホルモンと血液 PCBs 濃度の関係を明らかにするために、カネミ油症検診者の血液 PCB 濃度, PCQ 濃度と freeT4, TSH の相関を求めた。血液 PCBs と freeT4 (図 8.19 (A)), TSH (図 8.20 (A)) とには相関を認めず (それぞれ $r = -0.051$ と $r = -0.015$), PCQ は

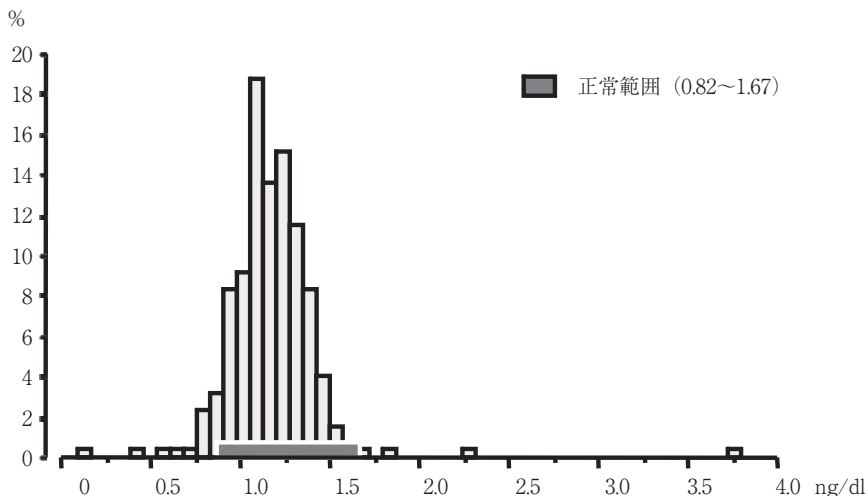


図 8.18(A) free T4 のヒストグラム

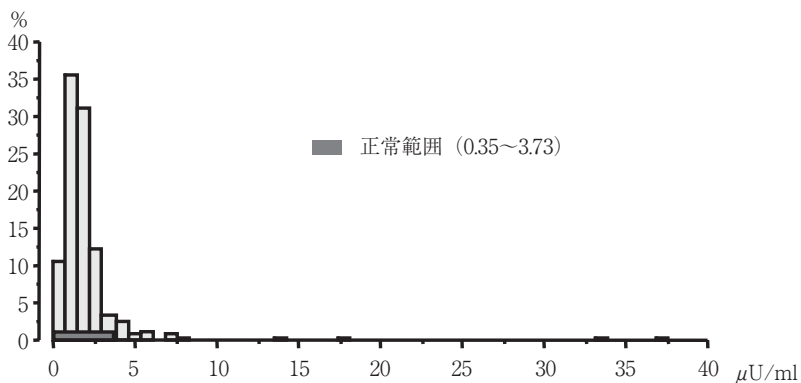


図 8.18(B) TSH のヒストグラム

freeT4 と負の相関 ($r = -0.215$, $p < 0.01$) を, TSH とは正の相関 ($r = 0.623$, $p < 0.0001$) を認めた (図 8.19 (B), 図 8.20 (B))。血清 CK 上昇の因子として甲状腺機能低下が関与していることも考え, freeT4, TSH それぞれが血清 CK と相関があるかどうかを検討した。その結果 freeT4 と血清 CK の相関 ($r = -0.83$, $p = 0.206$) を認めず, TSH と CK の相関 ($r = -0.28$, $p = 0.6776$) も認めず, 血清 CK の上昇の原因として, 甲状腺ホルモンが関与している可能性は低いと判断した。甲状腺ホルモンへの関与は PCB よりむしろ PCQ が強いと判断したが, 臨床症状を呈するような影響ではない。

(2) 長崎県カネミ油症検診者の血清総コレステロールの経年変化

甲状腺機能低下が生じた場合, 血清総コレステロール (T. Chol) は上昇する。甲状腺ホルモンの測定は 1995 年から 3 年間施行した。それ以前を推測するために, 1982 年から 2000 年まで長崎県のカネミ油症検診者の T. Chol 値の年次推移と (図 8.21), 血液 PCB 濃度, 血液 PCQ 濃度の年次推移を求めた (図 8.22 (A)(B))。もし, PCB が甲状腺機能低下を惹起するなら, 統計

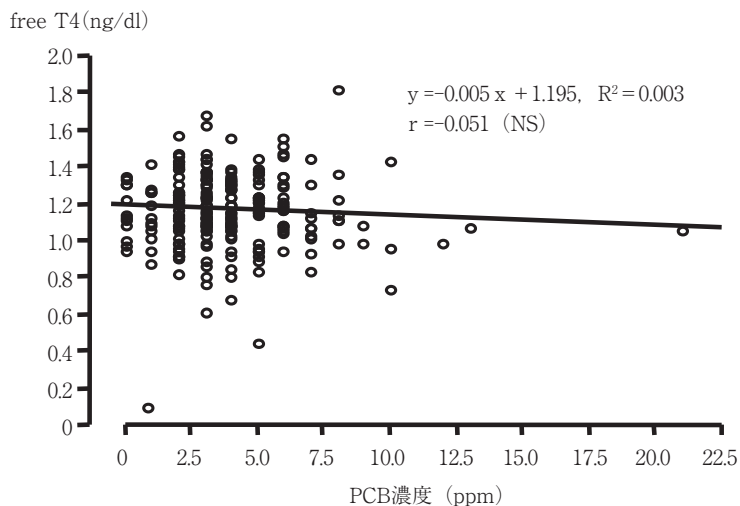


図 8.19(A) free T4 と血中 PCB との関係

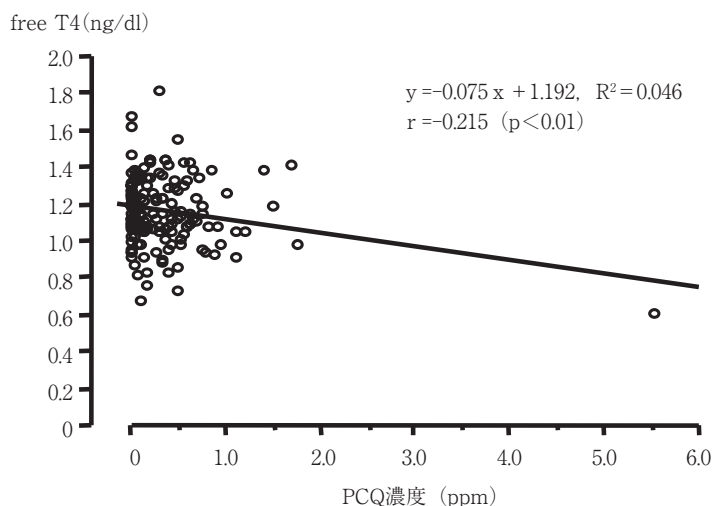


図 8.19(B) free T4 と血中 PCQ との関係

的に見た場合、T. Cholの上昇が捉えられるとの仮説でデータを求めた。その結果、血液 PCB はわずかではあるが減少しているにもかかわらず（PCBの血液濃度の年次変化は半減期が61.6年と長い）。T. Cholは若干上昇してきているが統計的に差を認めなかった。毎年ほぼ同一の母集団なので、加齢に伴いT. Cholが上昇したものと推測し、臨床的に問題となるような甲状腺ホルモンの異常はないと判断した。1995年、1996年度検診受診者において、甲状腺機能低下症が2名、甲状腺機能亢進症1名が見いだされたが、血液 PCB濃度と甲状腺ホルモンの関係は全くなく、また臨床的にも問題なかった。また、この3名についてはT. Cholの値の変動を1982年から分析したがT. Cholに変動はなく、またPCBの変動もなかった。

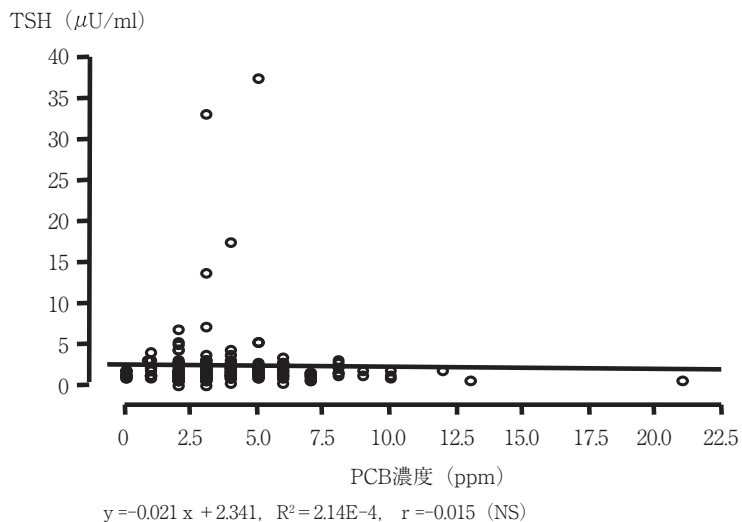


図 8.20(A) TSH と血中 PCB との関係

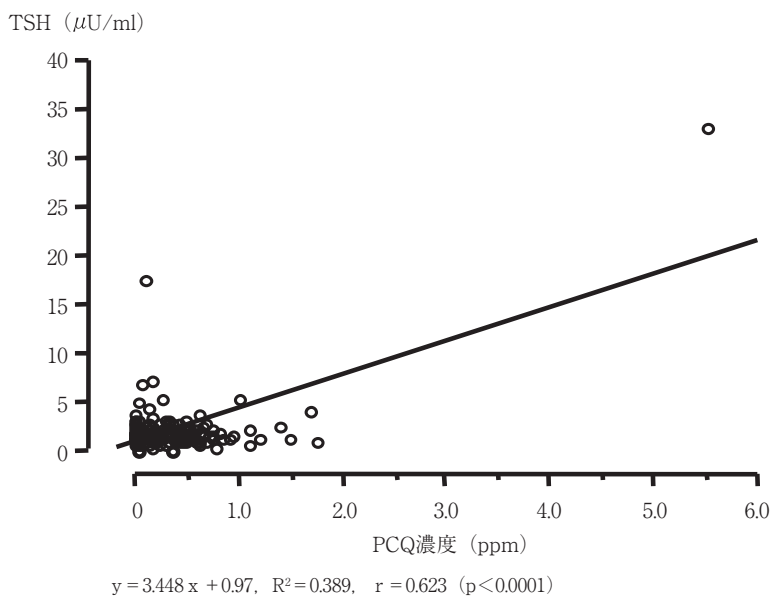


図 8.20(B) TSH と血中 PCQ との関係

8.4.3 動物実験

これまで、血清 CK の上昇には PCB の血液濃度、運動量、低い Hct 値、尿素窒素の上昇が関与していて、筋の壊死再生よりも筋細胞膜の透過性の変化が影響していると考えられるので、動物実験を試みた (23, 24)。

(1) 方法

実験動物には 4 週齢の Sprague-Dawley 系雄ラット 9 匹を用い、PCB 投与群 (n=4) と対照群 (n=5) に分けた。PCB 投与群に対しては、濃度 42% の PCB42 (東京化成工業) をサラダ

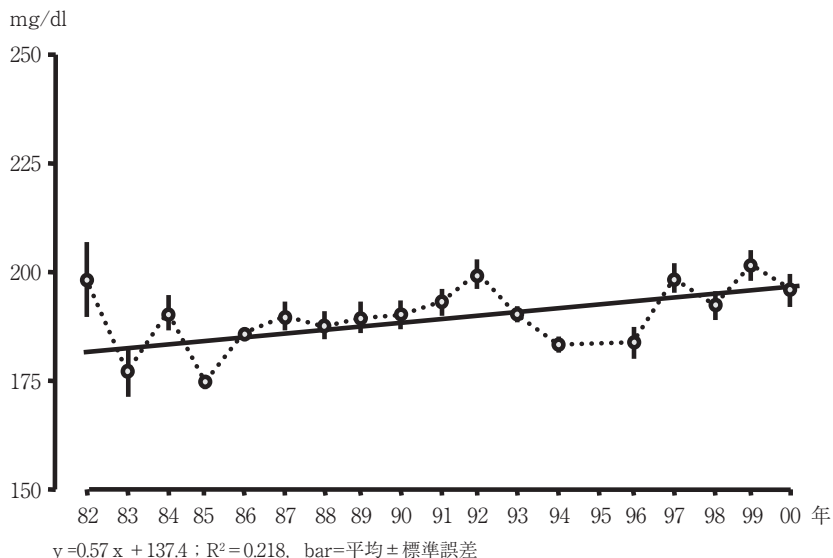


図 8.21 総コレステロール値の経年変化

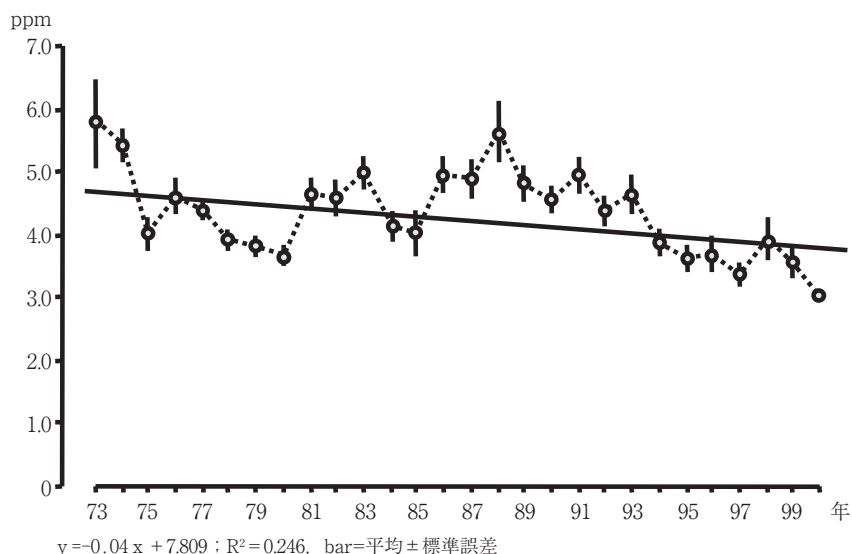


図 8.22(A) 血中 PCB 濃度の経年変化

油に 100 mg/ml の分量で溶解し、ラット用ゾンデ針を用いて 1 回あたり 0.15 ml の量を 1 週間に 5 回の頻度で経口投与した。また、投与量は 2 週毎に 0.15ml ずつ増やし、延べ 8 週間投与した。その結果、ラット 1 匹あたりの PCB の総投与量は 450mg となった。一方、対照群には同量のサラダ油を 8 週間経口投与した。一側の長趾伸筋とヒラメ筋を生検し、凍結切片作製後、H&E 染色し、筋線維直径を計測した。また、他側の長趾伸筋とヒラメ筋は 3% グルタルアルデヒドに固定した後、徐々に 30% グリセリンに浸漬し、液体窒素で急速凍結した後、JFD7000

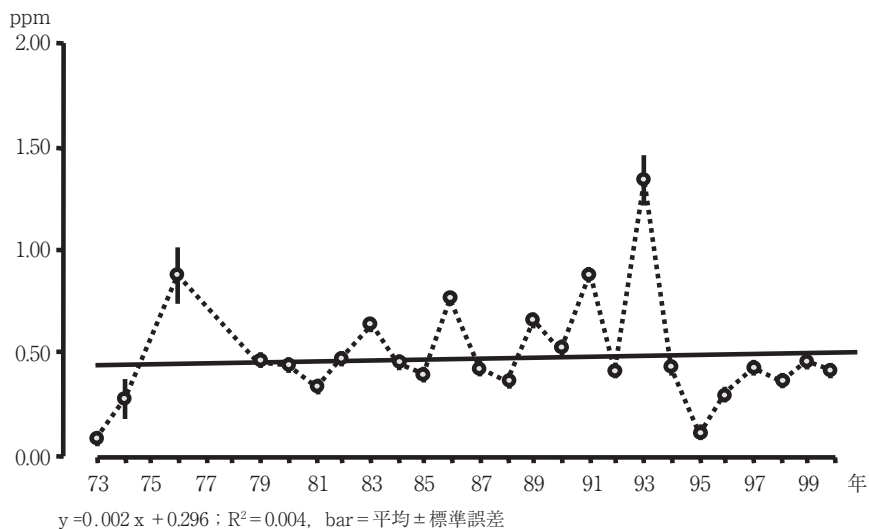


図 8.22 (B) 血中 PCQs 濃度の経年変化

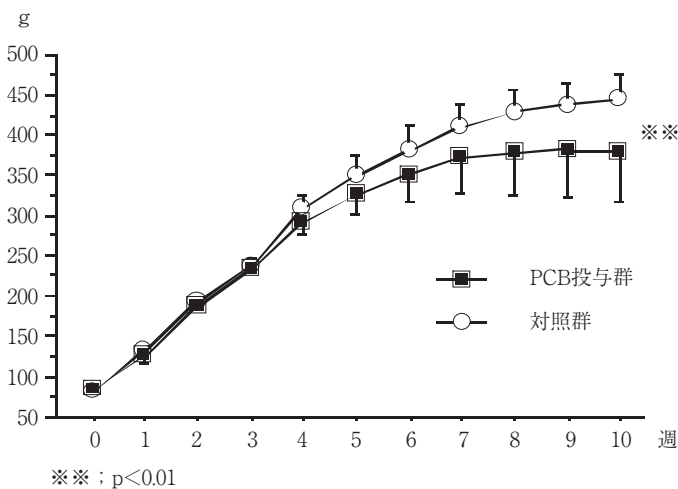


図 8.23 体重の変化

(JEOL) を用いて凍結切断，電子顕微鏡にて検鏡・写真撮影した。そして筋細胞膜の Caveola と Orthogonal array の密度及び Particle の密度を計測し，一部は digitonin に浸漬し細胞膜内のコレステロール量を観察した。

(2) 結果

実験期間中のラットの体重は2群とも有意に増加したが，その変化には2群間で有意差が認められた。そして，実験終了時の体重は PCB 投与群 $378.5 \pm 61.7g$ ，対照群 $445.0 \pm 30.6g$ で有意差を認めた (図 8.23)。

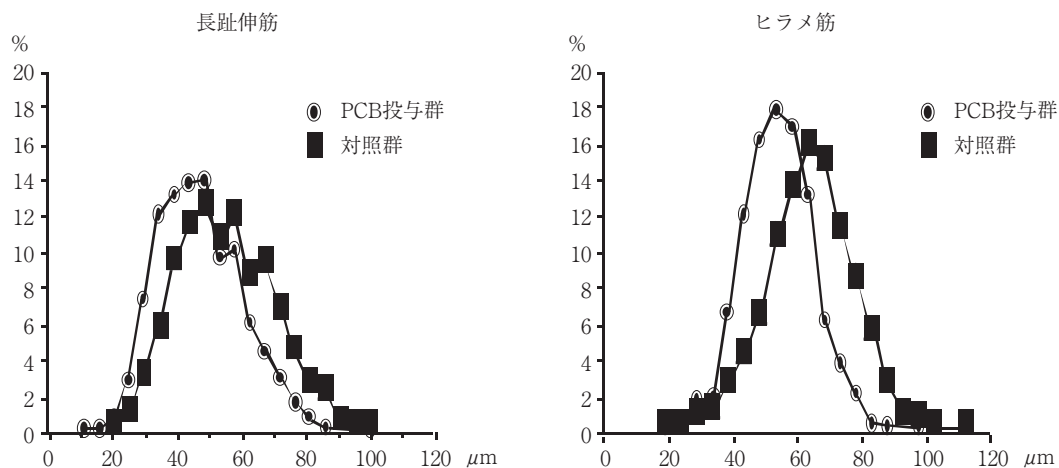


図 8.24(A) 筋線維直径のヒストグラム

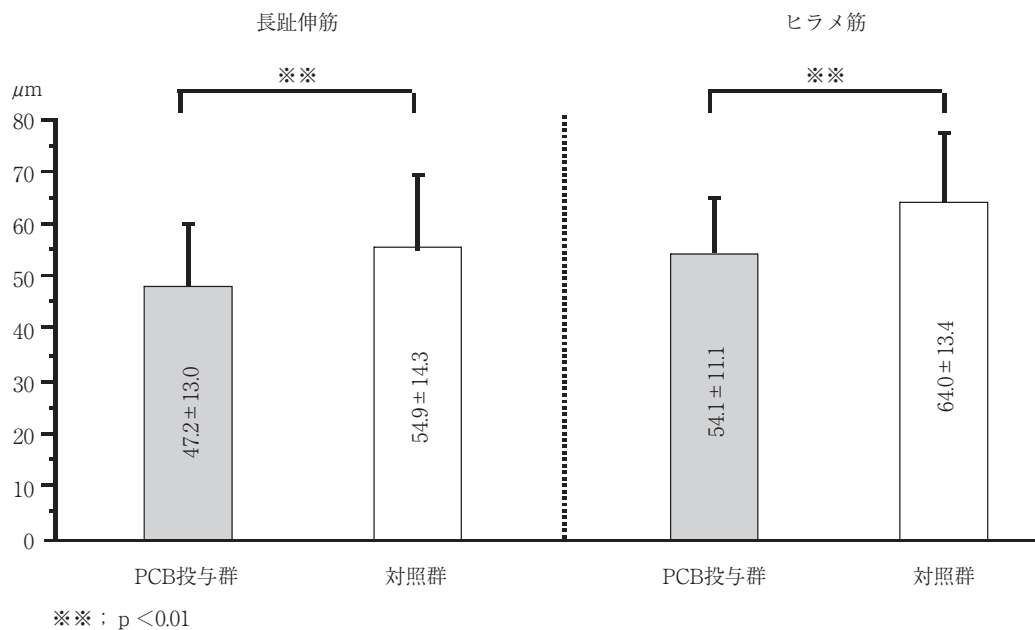


図 8.24(B) 平均筋線維直径の比較

長趾伸筋の平均筋線維直径は PCB 投与群 $47.2 \pm 13.0 \mu\text{m}$ 、対照群 $54.9 \pm 14.3 \mu\text{m}$ で 2 群間に有意差を認めた。また、ヒラメ筋においても平均筋線維直径は PCB 投与群 $54.1 \pm 11.1 \mu\text{m}$ 、対照群 $64.0 \pm 13.4 \mu\text{m}$ で 2 群間に有意差を認め、両筋とも PCB 投与群の筋線維直径は減少していた。(図 8.24 (A)(B))。なお、長趾伸筋、ヒラメ筋の H&E 所見では変性、壊死も認めな

かった。

PCB 投与により Type II 線維を主とする長趾伸筋, Type I 線維を主とするヒラメ筋ともに明らかな筋線維直径は減少し筋組織への影響も推測された。カネミ油症検診者において血液 PCB 濃度高値が血清 CK の上昇しやすい状態に関与している可能性があり, その原因として筋細胞膜の変化によるものと考え, ラットに PCB を投与し筋細胞膜の形態変化を freeze fracture 法で観察した。その結果, Caveola 密度 (図 8.25 (A)), Intramembranous Particle 密度に変化を認めず (表 8.6), 長趾伸筋, ヒラメ筋ともに Orthogonal array 密度が増加している可能性が示唆された (図 8.25 (B))。Caveola は pinocytotic vesicle もしくは T 管の開口部 (25, 26), 筋細胞膜の reserver として作用していると考えられ, caveolin 3 の分子がこの形成に関係している (27, 28)。Intramembranous Particle は glycoprotein で, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$, Na^+ チャネルもしくは protein kinase と考えられている (29)。Orthogonal array は虚血のアストロサイト (30, 31) や高ケトン血症 (32) の筋細胞膜で増加する。その働きは未だ不明だが, 膜内での物質輸送とくに水の輸送, 水チャネルであるアクアポリン 4 との関連が報告されている (33)。PCB 投与により筋細胞膜の水のチャネルの変化, もしくは間接的に水チャネルを増加させる筋細胞膜の変化が生じて, 血清 CK が上昇することも推定された。コレステロールに特異的に結合する Digitonin を用いて, 筋細胞膜コレステロールの分析が可能である (34, 35, 36, 37, 38)。そこで, PCB 投与ラットの筋細胞膜を Digitonin で処理して筋細胞膜内のコレステロールの含有量を観察したが, PCB 投与群とコントロール群の間に差を見いだせなかった。

8.5 その他

長崎県油症検診で, 測定された血液 PCB 濃度と血液 PCQ 濃度を性別に分け各年の平均値を求めた。表 8.1 に示すように血液 PCB 濃度は男: 3.7 ± 0.8 , 女: 2.9 ± 0.6 で有意に男性が高く ($p < 0.0001$), 血液 PCQ 濃度は男: 0.28 ± 0.15 , 女: 0.48 ± 0.22 で有意に女性が高かった ($p < 0.01$)。男女ともに摂取したカネミ油は同じものと推定できるので, 血液 PCB と血液 PCQ は男女共に同じ血液濃度を呈するか, 共に男女どちらかが高いと推定するが, ここでの結果は, 血液 PCB 濃度は男性が高く, 血液 PCQ 濃度は女性が高かった。この差は, PCB と PCQ の代謝に性差があることを示唆する。

8.6 まとめ

カネミ油症検診者で認められる血清 CK の上昇には, カネミ油から摂取した PCBs が筋細胞膜に影響し筋細胞膜の透過性に変化を与えていると推定する。血清 CK の上昇の原因は, 運動量が多いこと, 脱水が強いこと, 血液ヘマトクリット値が低いことが影響していた。また, 脱水が血清 CK 上昇の因子であり, freeze fracture で水チャネルと推定されている orthogonal array が筋細胞膜で増えているのは興味深い。血清 ALD の低下も PCB の影響が示唆された。甲状腺ホルモンへの影響はむしろ PCQ の影響が強く甲状腺機能低下に作用していた。血液 PCB と PCQ の濃度は男女に差があり, これらの人体内での代謝に性差があると考えられた。

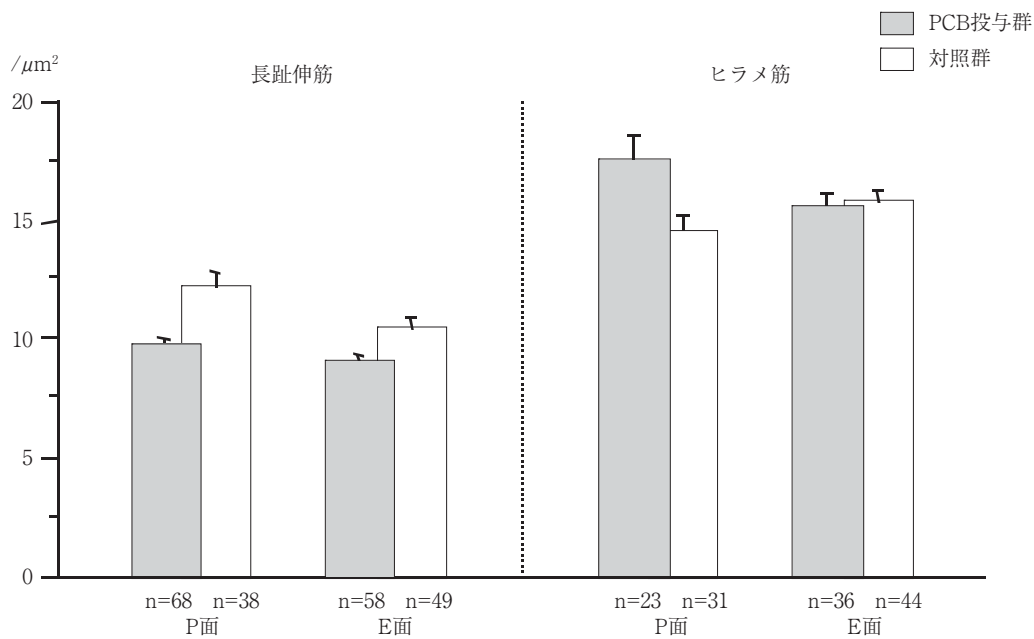


図 8.25(A) Caveolar Density

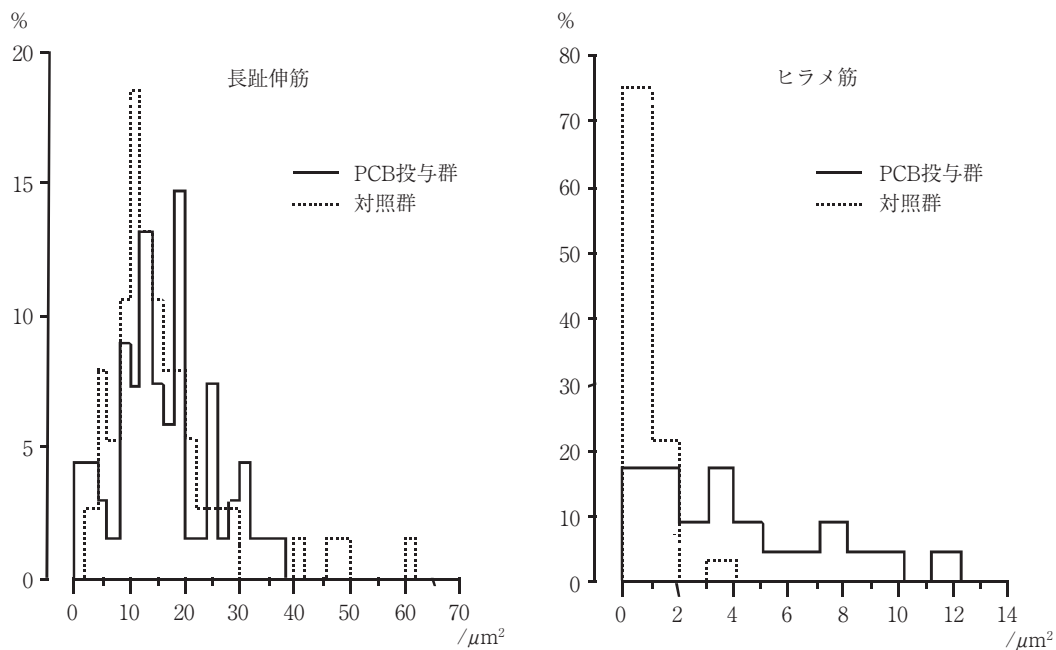


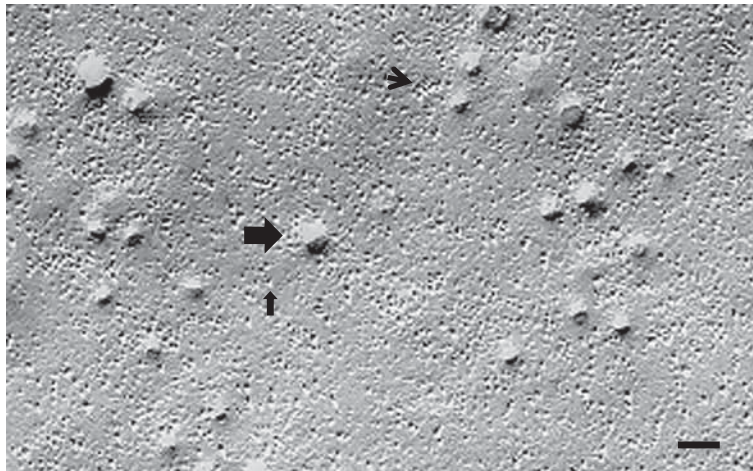
図 8.25(B) Orthogonal Arrays Density

表 8.6 Particle Density

| | E 面 | | P 面 | |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | PCB 投与群 | 对照群 | PCB 投与群 | 对照群 |
| 長趾伸筋 (/ μm^2) | 907 \pm 348 (n=53) | 920 \pm 344 (n=41) | 2358 \pm 640 (n=59) | 2421 \pm 323 (n=27) |
| ヒラメ筋 (/ μm^2) | 886 \pm 289 (n=34) | 871 \pm 255 (n=29) | 2780 \pm 401 (n=18) | 2423 \pm 748 (n=30) |



A:PCB投与群

Bar=0.1 μm 

B:Control群

:Caveola

:Intramembranous particle

:Orthogonal array

Bar=0.1 μm

:Intramembranous particle

図 8.26 Freeze fracure P 面

文 献

- 1) 庄司進一 (1995) 日本臨床 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか— 上 銘外喜夫編: II. 生化学的検査 B. 酵素関係 (アミノザイムを含む) クレアチンキナーゼ (CK) 第4版. pp262-265, 日本臨床社, 大阪.
- 2) Ishii Y, Kato H, Hamamura M, Ishida T, Ariyoshi N and Oguri K (1997) Significant suppression of rat liver aldolase B by a toxic coplanar polychlorinated biphenyl, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl. *Toxicology* 116: 193-199.
- 3) Kato H, Ishii Y, Hatsumura M, Ishida T, Ariyoshi N and Oguri K (1997) Significant suppression of aldolase B, carbonic anhydrase III and alcohol dehydrogenase in liver cytosol of rats treated with highly toxic coplanar PCB. *JPN. Toxicol. Environ. Health* 43: 20.
- 4) Salvatore F, Izzo P, Paoletta G (1986) Aldolase gene and protein families; structure, expression and pathophysiology, in *Horizons in Biochemistry and Biophysics*, vol. 8, ed by Blasi F, pp.611-665, John Wiley & Sons, New York.
- 5) Asaka M and Alpert E (1983) Subunit-specific radioimmunoassay for aldolase A, B, and C subunits: clinical significance. *Ann N Y Acad Sci.* 417: 359-367.
- 6) 菅野剛史 (1988) アルドラーゼ. *内科* 61(6): 1015-1016.
- 7) 椎名晋一, 保崎清人, LinSoon Poh (1985) 正常値・異常値 酵素(3) アルドラーゼ. *総合臨床* 34 (増刊): 1838-1841.
- 8) Sibley JA and Fleisher GA (1954) The clinical significance of serum aldolase. *Staff Meet. Mayo Clin.* 29: 591-604.
- 9) Chambers RA and Pratt RT (1956) Idiosyncrasy to fructose. *Lancet* 2: 340.
- 10) 渡邊 修, 納 光宏 (1991) V. 酵素 3. アルドラーゼ. *総合臨床* 40: 278-282.
- 11) 吉村俊朗, 沖田 実, 中野治郎, 白石裕一, 岩永 洋, 友利幸之介, 岡本真須美 (2003) カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼとアルドラーゼの異常. *福岡医誌* 94: 97-102.
- 12) 吉村俊朗, 中野治郎, 片岡英樹 (2007) カネミ油症検診者に見られる血清クレアチンキナーゼと血清アルドラーゼ. *福岡医誌* 98(5): 143-148.
- 13) 奥村 恂 (2000) 内科的症状と所見. 小栗一太, 赤峰昭文, 古江増隆 (編): 油症研究—30年の歩み—初版. pp. 165-181, 九州大学出版会, 福岡.
- 14) 吉村俊朗, 沖田 実, 東登志夫, 上山裕文, 伊藤 聖 (1997) カネミ油症検診者におけるクレアチンキナーゼ上昇の意義. *福岡医誌* 88: 216-219.
- 15) Aizawa H, Morita K, Minami H, Sasaki N, Tobise K (1995) Exertional rhabdomyolysis as a result of strenuous military training. *J Neurol Sci* 132 (2): 239-240.
- 16) Schneider CM, Dennehy CA, Rodearmel SJ, Hayward JR (1995) Effects of physical activity on creatine phosphokinase and the isoenzyme creatine kinase-MB. *Ann Emerg Med* 25 (4): 520-524.
- 17) Sorichter S, Koller A, Haid C, Wicke K, Judmaier W, Werner P, Raas E (1995) Light concentric exercise and heavy eccentric muscle loading: effects on CK, MRI and markers of inflammation. *Int J Sports Med* 16 (5): 288-292.
- 18) Kuipers H (1994) Exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med.* 15 (2): 132-135.
- 19) Stone R (1995) Environmental toxicants under scrutiny at Baltimore meeting [news]. *Science.* 267 (5205): 1770-1771.
- 20) Liu J, Liu Y, Barter RA, Klaassen CD (1995) Alteration of thyroid homeostasis by UDP-glucuronosyltransferase inducers in rats: a dose-response study. *J. Pharmacology & Experimental Therapeutics.* 273 (2): 977-985.
- 21) Seo BW, Li MH, Hansen LG, Moore RW, Peterson RE, Schantz SL (1995) Effects of gestational and lactational exposure to coplanar polychlorinated biphenyl (PCB) congeners or 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on thyroid hormone concentrations in weanling rats. *Toxicol Lett* 78 (3): 253-262.

- 22) Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Brouwer A, Sauer PJ (1994) Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res.* 36 (4) : 468-473.
- 23) 吉村俊朗, 沖田 実, 川副巧成, 中野治郎, 中尾洋子 (1999) カネミ油症検診者における血清クレアチンキナーゼ上昇の要因に関する検討. *福岡医誌* 90 : 246-250.
- 24) 吉村俊朗, 沖田 実, 福田 卓, 藤本武士, 中野治郎, 中尾洋子 (2001) カネミ油症検診者における血清CK上昇の意義—ラット筋細胞膜のfreeze fracture法による変化—. *福岡医誌* 92 : 123-234.
- 25) Rayns DG, Simpson FO, Bertaud WS (1968) Surface features of striated muscle. II. Guinea-pig skeletal muscle. *J Cell Sci.* 3 (4) : 475-482.
- 26) Franzini-Armstrong C, Landmesser L, Pilar G (1975) Size and shape of transverse tubule openings in frog twitch muscle fibers. *J Cell Biol.* 64 (2) : 493-497.
- 27) Rothberg KG, Heuser JE, Donzell WC, Ying YS, Glenney JR and Anderson RG (1992) Caveolin, a protein component of caveolae membrane coats. *Cell* 68 : 673-682.
- 28) Shibuya S, Wakayama Y, Inoue M, Oniki H, Kominami E (2002) Changes in the distribution and density of caveolin 3 molecules at the plasma membrane of mdx mouse skeletal muscles : a fracture-label electron microscopic study. *Neurosci Lett.* 325 (3) : 171-174.
- 29) Peter JB (1970) A (Na⁺+ K⁺) ATPase of sarcolemma from skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 40 : 1362-1367.
- 30) Gotow T (1984) : Cytochemical characteristics of astrocytic plasma membranes specialized with numerous orthogonal arrays. *J Neurocyt* 13 : 431-448.
- 31) Landis DM and Reese TS (1981) Membrane structure in mammalian astrocytes : a review of freeze-fracture studies on adult, developing, reactive and cultured astrocytes. *J Experi Biol* 95 : 345-438.
- 32) Lo WK and Harding CV (1984) Square array and their role in ridge formation in human lens fibers. *J Ultrastruc Res* 86 : 228-245.
- 33) Tourette ME and Zupnik JS (1973) Freeze-fractured *Acholeplasma laidlawii* membranes : nature of particles observed. *Science* 179 : 84-86.
- 34) Elias PM, Goerke J, Friend DS, Brown BE (1978) Freeze-fracture identification of sterol-digitonin complexes in cell and liposome membranes. *J Cell Biol.* 78 (2) : 577-596.
- 35) Fischbeck KH, Bonilla E, Schotland DL (1982) Freeze-fracture analysis of plasma membrane cholesterol in fast- and slow-twitch muscles. *J Ultrastruct Res.* 81 (1) : 117-123.
- 36) Williamson JR (1969) Ultrastructural localization and distribution of free cholesterol (3-beta-hydroxysterols) in tissues. *J Ultrastruct Res.* 27 (2) : 118-133.
- 37) Okrös I (1968) Digitonin reaction in electron microscopy. *Histochemie.* 13 (1) : 91-96.
- 38) Elias PM, Friend DS, Goerke J (1979) Membrane sterol heterogeneity. Freeze-fracture detection with saponins and filipin. *J Histochem Cytochem.* 27 (9) : 1247-1260.

謝辞 この研究は長崎県生活衛生課および長崎県環境保健研究センターの多大な御尽力、御協力によるものです。深謝いたします。

第9章 油症における皮膚症状

——特に血中ダイオキシン類濃度との関連性について——

内 博史, 三苦千景, 古江増隆

9.1 はじめに

油症では全身倦怠感, 食欲不振, 体重減少, 頭重感といった全身症状や, 著明な腺分泌亢進, 眼瞼の浮腫, 結膜の充血, 視力の低下といった眼症状に引き続いて多彩な皮膚症状を発症した。油症発症初期の報告では81.7% (113/138例) に痤瘡様皮疹が認められた。これは帽針頭大から豌豆大の蒼白色・麦藁色の囊腫で, 頬部, 頬骨部, 耳介, 耳後部, 外耳道, 肩甲部, 腹部, 鼠蹊, 外陰部などに認められた。乳輪, 陰茎, 陰囊では脂腺部に一致した囊腫を形成した。また小児では均一な形態の黒色面疱が頬部に限局して発生する傾向が見られた。毛孔の著明化は70.1%に認められた。これは毛孔一致性の常色ないし黒味をおびた微細な点状小丘疹で, 腋窩, 鼠蹊, 肘窩, 膝窩などの関節窩部に多く認められた。小児ではしばしば皮膚の乾燥を伴った。爪, 顔面, 角膜輪部, 結膜, 口唇, 歯肉, 頬粘膜などの色素沈着も見られ, 趾爪では71.7%, 指爪では65.3%に認められた。痤瘡様皮疹が鼻背にはほとんど認められなかったのに対し, 色素沈着はしばしば鼻尖にも認められた。また油症妊婦から出生した新生児に全身のび慢性色素沈着を認めるものがあつた。その他, 掌蹠, 関節窩部の発汗過多, 掌蹠の過角化, 爪の変形が認められた(1~3)。油症の特徴的な皮膚症状はこの40年間で徐々に軽快し, 2007年度の検診では何らかの皮膚症状が認められる患者は約30%であつた(4)。しかし現在でも痤瘡様皮疹, 囊腫に感染を繰り返す患者は存在し, 特に鼠蹊, 臀部, 腋窩では, 慢性膿皮症の臨床形を呈することもあつた(図9.1)。一方, 全身倦怠感, 頭痛・頭重, 四肢のしびれ感, 咳嗽, 喀痰, 腹痛などはいまだに50~80%の患者に認められる(5)。汚染されたカネミライスオイルに polychlorinated dibenzofuran (PCDF) が含まれていたことはすでに1975年には明らかにされていたが(6), 患者血中のダイオキシン類濃度のスクリーニングは困難な状況であつた。近年の技術改良により, 少ない血液量で再現性のあるダイオキシン類測定が可能となり, 2001年度から油症検診で血中ダイオキシン類濃度の測定が開始され, 2,3,4,7,8-penta-CDF が油症の病像形成に最も強く関与していることが確認された。本章では特に油症の皮膚症状について, 血中PCB/ダイオキシン類濃度との相関について概説する。

9.2 2001年以前

1970年の疫学調査では, カネミライスオイルの共同購入記録から汚染油の摂取量が推定できた146名について, 汚染油の摂取量と油症の重症度との相関が検討された。1969年の油症重症度分類基準において第1度, 第2度のものを軽症, 第3度, 第4度のものを重症としたとき, 汚



図9.1 油症患者臀部に認められた慢性膿皮症様の皮疹（2008年時）

染油摂取量が720 ml未満の群では異常なし10例，軽症39例，重症31例であったが，720 ml以上1,440 ml未満の群では異常なし0例，軽症14例，重症31例，1,440 ml以上の群では異常なし0例，軽症3例，重症18例と，摂取量が多いほど重症者の割合が多くなっていった。当時の油症重症度分類では第1度はマイボーム腺よりのチーズ様眼脂の排泄，爪の色素沈着，第2度は面疱，第3度は痤瘡様皮疹，外陰部脂腺に一致した嚢腫，頸部，項部，前胸部の毛孔の著明化，第4度は全身の毛孔の著明化，広汎に分布する痤瘡様皮疹とされていたため，この解析結果から汚染油の摂取量が多いほど，皮膚症状が重症化したと考えられる(7)。のちに35世帯141名の油症患者について，汚染油の摂取量が性別，年齢，家庭での食事の頻度などを考慮に入れてさらに詳細な検討が行われ，汚染油の総摂取量と臨床症状の重症度に有意な正の相関があること，1日あたりの汚染油の摂取量と油症発症までの期間に有意な負の相関があることが明らかになった(8)。1973年から一部の認定者に血中 polychlorinated biphenyl (PCB) 濃度の測定が開始された。1973年から1976年に137名のPCB濃度が測定された。推定された汚染油摂取量と患者血中のPCB濃度に有意な正の相関があることが明らかになり，血中PCB濃度と臨床症状との相関が推察された(9)。1988年度の油症検診受診者の中で，血中PCB濃度の測定歴がある259名について，PCB濃度と皮膚症状との相関が検討された。検診票の皮膚所見で-，±を「無し」，+，++，+++を「有り」と二値化し，PCB濃度を2.7 ppb未満，2.7 ppb以上4.1 ppb未満，4.1 ppb以上6.1 ppb未満，6.1 ppb以上の4群に分けたところ，血中PCB濃度と顔面および躯幹の黒色面疱に有意な相関を認めた。顔面の黒色面疱ではPCB濃度2.7 ppb未満群に比べ，6.1以上群ではオッズ比が4.04，躯幹の黒色面疱ではPCB濃度2.7 ppb未満群に比べ，6.1以上群ではオッズ比が9.54であった。ただしこの検討では血中PCB濃度の測定時期は一定ではない(10)。

9.3 2001年以後

2002年に279人の認定者から採血を行い、血中ダイオキシン類濃度と皮膚症状との相関を分散分析により検討した。全PCDF濃度と現在の化膿傾向、過去の瘡瘡様皮疹、過去の色素沈着、耳介の黒色面疱、陰部・軀幹の瘡瘡様皮疹、顔面の癬痕形成、爪の変形に有意な相関があった。また全PCB濃度と顔面・軀幹・他部位の黒色面疱、顔面・軀幹の瘡瘡癬痕に有意な相関があった(11)。また油症の診断基準に従い皮膚症状を重症度別に分類すると、症状の見られない重症度0に属する患者の血中総ダイオキシン類濃度および2,3,4,7,8-penta-CDF濃度が 126.7 ± 139.0 (pg-TEQ/g lipids) および 179.4 ± 241.1 (pg/g lipids) なのに対し、重症度IからIVの患者ではそれぞれ 202.3 ± 227.5 (pg-TEQ/g lipids), 304.5 ± 382.4 (pg/g lipids) で、それぞれ有意差 ($p=0.04, 0.03$) を認めた。同様に血中PCB濃度は重症度0で 2.24 ± 1.40 ppb, 重症度IからIVで 3.36 ± 2.27 ppbであり、有意差 ($p=0.001$) を認めた(11)。

2001年から2003年に359人の認定者から採血を行い、ダイオキシン類の測定を行い皮膚症状(問診項目から最近の化膿傾向、最近の嚢腫形成、過去の瘡瘡様皮疹、過去の色素沈着、診察項目から黒色面疱、瘡瘡様皮疹、癬痕形成、色素沈着、爪の変形)との相関を分散分析により検討した。皮膚症状を症状無し、軽症、重症の3群に分けた。血中総PCDF濃度と、最近の皮疹の化膿傾向、最近の嚢腫の再発、過去の瘡瘡様皮疹、過去の色素沈着、軀幹・他部位の黒色面疱、陰部・臀部の瘡瘡様皮疹、軀幹の癬痕形成、爪の変形と有意な相関があった(5)。

2001年から2004年に501人の認定者から採血を行い、ダイオキシン類、PCB類、polychlorinated quaterphenyl (PCQ)濃度と皮膚症状(問診項目から最近の化膿傾向、最近の嚢腫形成、過去の瘡瘡様皮疹、過去の色素沈着、診察項目から黒色面疱、瘡瘡様皮疹、癬痕形成、色素沈着、爪の変形)との相関をロジスティック回帰分析により検討した。血中2,3,4,7,8-penta-CDF濃度は50 pg/g lipids以上と50 pg/g lipids未満に、血中PCB濃度は2.0 ppb以上と2.0 ppb未満に、血中PCQ濃度は0.10 ppb以上と0.10 ppb未満のそれぞれ2群に分け、問診項目は「有り」、「無し」、診察項目は「-、±」と「+、++、+++」のそれぞれ2群に分けた。血中2,3,4,7,8-penta-CDF濃度と、顔面の黒色面疱、過去の色素沈着、軀幹・他部位の瘡瘡様皮疹、過去の瘡瘡様皮疹に有意な相関があった。血中PCB濃度と、過去の色素沈着、過去の瘡瘡様皮疹、趾爪の色素沈着と有意な相関があった。血中PCQ濃度と、趾爪の色素沈着、他部位の瘡瘡様皮疹に有意な相関があった(12)。

9.4 その他のダイオキシン類中毒事件

1979年に油症と同様、PCB/ダイオキシン類により汚染した食用油を摂取することでYucheng(台湾油症)が発生した。発症初期にYucheng患者122名の皮膚症状を検討した報告によると、1969年の油症重症度分類に基づいてYuchengの皮膚症状を分類すると、第1度が20.5%、第2度53.3%、第3度11.5%、第4度9.0%となったが、血中PCB濃度との相関は認めなかった(13)。台中県で1981年までに確認されたYucheng患者829人中、358人について皮膚・粘膜所見の精査が行われた。眼症状のみをI°度、I°に加え粘膜の色素沈着を認めるものをI度、Iに加

え面疱と毛孔の著明化を認めるものをII度, IIに加え限局性の瘡瘡様皮疹と囊腫を認めるものをIII度, IIIに加え広汎に瘡瘡様皮疹と毛孔の著明化を認め, しばしば二次感染を伴うものをIV度とした重症度分類では, I°度6.7%, I度36.7%, II度18.2%, III度27.2%, IV度11.2%となった。約半数の患者について血中PCB濃度を測定したところI°度 116.7 ± 36.0 ppb, I度 72.4 ± 72.7 ppb, II度 73.3 ± 72.3 ppb, III度 71.4 ± 30.2 ppb, IV度 77.8 ± 29.7 ppbとなり, 各群間に有意差を認めなかった(14)。食用油の汚染源が油症では四塩素化体を主成分とするカネクロール400だったのに対し, Yuchengでは五塩素化体を主成分とするカネクロール500, あるいはカネクロール400と500の混合物であったと考えられている(15)。そのため油症患者から検出されるPCDFのなかで最も濃度が高い異性体が2,3,4,7,8-penta-CDFであるのに対し, Yuchengでは1,2,3,4,7,8-hexa-CDFやocta-CDFの濃度が2,3,4,7,8-CDFより高いが(16), これらの異性体とYuchengの皮膚症状との相関についてはこれまで報告がない。

1976年7月にイタリアのSevesoで2,4,5-trichlorophenolを製造していた工場の爆発事故が起きた。副生成物である2,3,7,8-tetrachlorinated-*p*-dioxin (TCDD)が環境に放出され多数の中毒者が発生した。土壤のTCDD濃度によって汚染地域がzone A, zone B, zone Rに分けられた。zone Aが最も高濃度に汚染された地域($580.4 \sim 15.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$), zone Bはより低濃度に汚染された地域($3.0 \mu\text{g}/\text{m}^2$), zone Rはzone A, zone Bの周辺地域($0 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{m}^2$), さらにその周辺の汚染が認められなかった地域がreference zoneとされた。事故発生早期の報告では, それぞれの地域に居住していた15歳未満の小児のスクリーニングで, zone Aの19.6% (42/214人), zone Bの0.5% (8/1,468人), zone Rの0.7% (63/8,680人), reference zoneの0.1% (46/48,263人)に塩素瘡瘡が認められた(17)。zone Aではzone B, Rに比べ有意に多くの塩素瘡瘡患者が発生していたが, zone B, zone R間では有意差は認められなかった。またそれぞれの症例を重症度により分類すると土壤のTCDD濃度が高いほど, 塩素瘡瘡の重症度が有意に高いことが明らかにされた(17)。Seveso事件では193名が塩素瘡瘡を発症し, そのうち170名が15歳以下の小児だったが, その後の1983年から1984年に行われたフォローアップ調査で, 塩素瘡瘡が持続していたものはわずか1名であった(18)。Seveso事件発生20年後に, 事件当時塩素瘡瘡を発症した101名を, 同じ地域に居住していて塩素瘡瘡を発症しなかった211名と比較した報告では, 現在の血中TCDD濃度と塩素瘡瘡の既往に相関があった。さらに事故当時8歳未満だった群, 髪の色が明るい群で, 血中TCDD濃度と塩素瘡瘡の既往に有意な相関があった(19)。

1979年にアメリカのコンデンサー製造工場の労働者の健康調査が行われた。対象は326名(男性168名, 女性158名), 使用されたPCBは1970年以前ではArochlor 1242, 1254であり, 1970年以降はArochlor 1016, 1221であった。皮膚症状の有症率は, 紅斑39.3%, 灼熱感24.8%, 塩素瘡瘡5.0%, 色素沈着2.5%, 過角化3.7%, 指爪の変色2.5%であった。ガスクロマトグラフィで保持時間がDDTの代謝物である*p,p'*-DDEより短いPCBの同族体をlower PCB homologue, 長いものをhigher PCB homologueとすると, 血中のhigher PCB homologue濃度と皮膚所見の有症率に正の相関が認められた。その他, 倦怠感16.3%, 関節痛12.0%, 体重減

少7.4%，腹痛6.1%，眼脂過多2%，マイボーム腺の拡大1%などの症状がみられたが、PCB濃度との有意な相関は見られなかった(20)。1971年から1972年にオーストリアの除草剤製造工場で、2,4,5-trichlorophenol および 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid 製造中に生成した TCDD によって 159 人の塩素痤瘡患者が発生した。その中の 9 名について 1990 年に血中 TCDD 濃度が測定された。発症当時、3 名は顔面、躯幹、前腕、外陰部など広汎に塩素痤瘡が認められ、6 名は顔面のみに認められた。広汎に塩素痤瘡が認められた群の血中 TCDD 濃度は 193~632 ppt、中間値は 498 ppt、顔面のみに認められた群では 98~659 ppt、中間値 305 ppt で、重症群で TCDD 濃度が高い傾向にあった(21, 22)。1953年にドイツの化学工場で 2,4,5-trichlorophenol 製造中に起きた事故では 247 名の労働者が TCDD に汚染した。33 年後に血中 TCDD 濃度を測定したところ塩素痤瘡を発症した 16 名の中間値は 15 ppt、発症しなかった 12 名の中間値は 5.8 ppt と塩素痤瘡発症群で高い傾向があった(23)。中国の pentachlorophenol 製造工場において、工場労働者のうち塩素痤瘡を発症した 7 名、発症しなかった 9 名の血中ダイオキシン類濃度を比較した検討では、発症者が 1,168 pg-TEQ/g lipids から 22,308 pg-TEQ/g lipids だったのに対し、非発症者からプールした血液では 424 から 662 pg-TEQ/g lipids であった(24)。

9.5 考 察

油症では皮膚症状の複数の項目で PCDF、PCB 濃度との相関が認められた。また他の TCDD による中毒事故でも、塩素痤瘡と血中 TCDD 濃度との相関を認めた報告があった。一方、Yucheng では皮膚症状と血中 PCB 濃度に相関を認めなかった。解析方法がそれぞれ異なるため直接の比較は困難であるが、PCB、ダイオキシン類による皮膚症状の発生機構を明らかにするにあたり、量-反応関係が成立するか否かは極めて重要と考えられ、Yucheng の各皮膚症候と PCB/ダイオキシン類の各異性体との相関の有無はさらに詳細に検討される必要がある。

塩素痤瘡と血中ダイオキシン類濃度との相関は、油症の他、Seveso 事件など TCDD による事故でも認められたが、色素沈着との相関は油症以外では報告がない。油症と Yucheng 以外のダイオキシン類中毒事件では、塩素痤瘡発生部位の色素沈着はしばしば認められるが、油症および Yucheng でみられた爪や粘膜の色素沈着はまれである。また新生児にみられた瀰漫性の色素沈着も油症・Yucheng 以外には報告がない。油症と Yucheng は経口による中毒であるのに対し、他のダイオキシン類中毒事件ではほとんどが経皮、経気道的な中毒であること、油症と Yucheng は PCB、ダイオキシン類、PCQ による複合汚染であるのに対し、他はほとんどが単一のダイオキシン類による中毒であることなどが、この差異の原因である可能性がある。1982 年に PCDD、PCDF の混入したオリーブオイルを摂食したことが原因となった中毒事件がスペインで起きた。この事件では一家 8 人全員に塩素痤瘡がみられ、発症後数ヶ月して長女から出生した新生児にも塩素痤瘡がみられたが、色素沈着の記載はない。この事件では経口による中毒にもかかわらず色素沈着は明らかでないことから、油症および Yucheng で色素沈着が高率に認められた理由に人種的な背景の違いも関与しているのかもしれない(25, 26)。油症発症初期の皮膚所見の有症率が痤瘡様皮疹 82%，爪甲の色素沈着 70%，粘膜の色素沈着 35%であるのに対し、Yucheng 発症初期の皮膚所見有症率は痤瘡様皮疹 42%，爪甲の色素沈着 86%，粘膜の色素沈

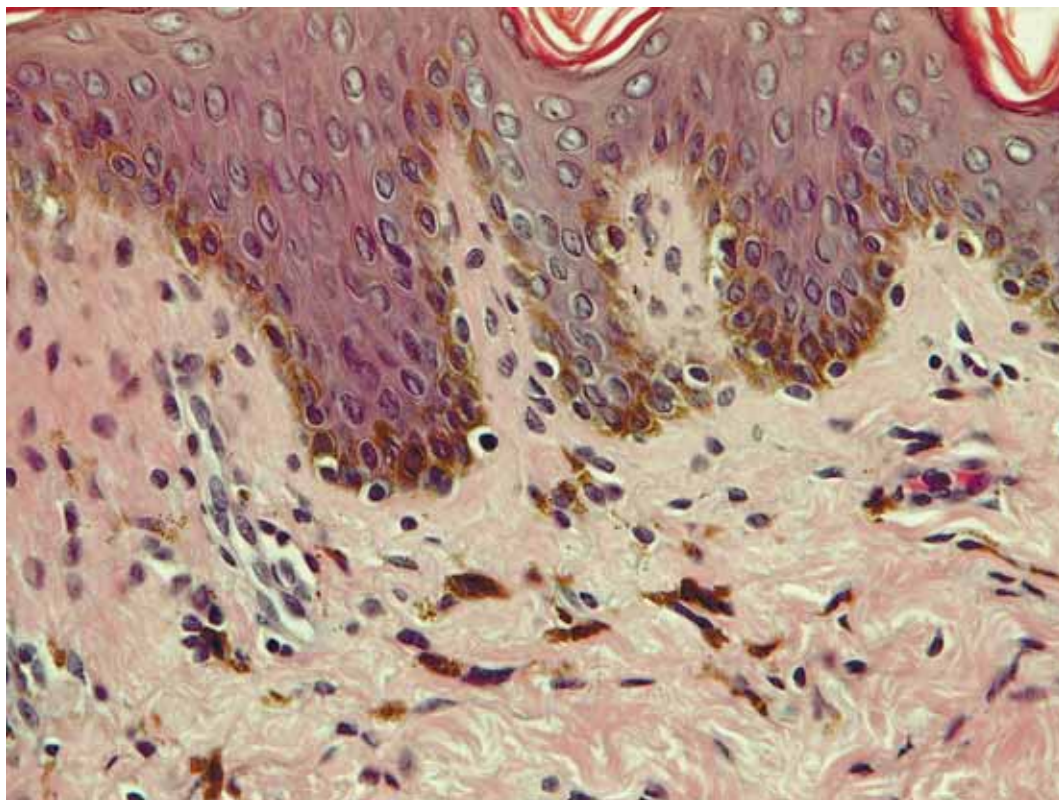


図9.2 皮膚色素沈着部の皮膚病理所見 (1986年, 鼠蹊より採取)。表皮基底層のメラニン色素の増加と真皮浅層の組織学的色素失調を認める (×400)。

着90%と、油症に較べYuchengではさらに色素沈着の有症率が高い(27)。この油症とYuchengの皮膚症状有症率の違いに、汚染油に含まれる異性体の違いが関与している可能性があると考えられるが、詳細は今後の検討による。ダイオキシン類による色素沈着発症のメカニズムは不明である。ダイオキシン類の毒性を仲介するaryl hydrocarbon receptor (AhR) のリガンドの一つであるmalassezinは、ヒト培養メラノサイトにアポトーシスを誘導することが報告された(28)。実際、油症患者の色素沈着が見られた部位の皮膚には、表皮基底層のメラニン色素の増加に加えて、真皮に組織学的色素失調が認められる(図9.2)。また油症患者の歯肉の色素沈着を外科的に搔爬して除去しても、同部位に色素沈着が再発したという報告もある(29)。これらのことから、油症などに見られた色素沈着の原因の少なくとも一部はAhRを介したメラノサイトのアポトーシスである可能性は考えられる。またTCDDを投与されたラットの下垂体および視床下部において、ACTHの前駆体であるproopiomelanocortin 遺伝子の発現が増強すること、下垂体前葉細胞のin vitroでの培養系にTCDDを添加すると、ACTHの産生が増加することが報告されており(30~32)、メラノサイトからのメラニン産生亢進により色素沈着がみられた可能性も考えられるが、油症患者を含めてダイオキシン中毒患者で血中ACTHの上昇や、明

らかな下垂体-副腎機能不全は報告されていない。

塩素瘡癩の発症および重症度と血中ダイオキシン類濃度に相関が認められること、これまでに造瘡瘡性が報告されている化合物 (PCBs, PCDDs, PCDFs, polybrominated biphenyls, polychlorinated naphthalenes, 3,4,3',4'-tetrachloroazoxybenzene など) が AhR の活性化を誘導すること (33)、活性化 AhR を表皮のみに強制発現させたトランスジェニックマウスでは、表皮の過角化と肥厚、毛包の開大と嚢腫様構造といった塩素瘡癩に類似する皮膚症状を呈すること (34) から、塩素瘡癩の発症にも AhR を介したシグナル経路が関与していると考えられる。AhR はリガンドと結合すると細胞質から核内へ移行し、cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), CYP1A2, CYP1B1, glutathione S-transferases (GSTs) などの薬物代謝酵素の転写を活性化する。ダイオキシン類による中毒症状は種差が極めて大きく、塩素瘡癩様の皮膚症状を生じるのはヒトを含む霊長類の他はウサギ (耳介)、ヘアレスマウス (*hr/hr*) のみで、ダイオキシン感受性が極めて高いモルモットでも皮膚症状は認められない。マウスでは DBA/2 マウスに比べ、C57BL/6 マウスはダイオキシン類に対して LD50 で 20 倍の感受性があり、この差違はマウス AhR の遺伝子多型により、系統によって AhR とダイオキシン類の親和性に大きな差があることに起因する (35)。ヒトでは塩素瘡癩と血中ダイオキシン類濃度の間に相関を認める一方、極めて血中ダイオキシン類濃度が高いにもかかわらず皮膚症状をほとんど発症しない患者がいることも知られている。ヒト AhR にも多くの遺伝子多型が報告されている。現在までに、AhR とダイオキシン類との親和性を変える変異は見つかっていないが、アフリカ系集団に稀に認められる Val 570 Ile, Arg 554 Lys を同時に持つ変異では AhR が TCDD に結合するが CYP1A1 が誘導されないことが報告された (36)。Yucheng 患者での検討では、高濃度に汚染された群での塩素瘡癩の発症リスクは、AhR の変異 (Arg 554 Lys) とは関連はなかったが、CYP1A1A の変異 (Thr 6235 Cys) あるいは GSTM1 の欠失により増加することが示された (37)。油症ではこれまで遺伝子レベルでの検討は行われていないが、今後の治療法の開発のためにも検討すべき課題と考えられる。塩素瘡癩は極めて治療抵抗性であり、一般に尋常性瘡癩で有効である抗生物質、漢方薬、副腎皮質ステロイドは無効である。比較的軽症例ではレチノイドの有効性が報告されていることから (38~40)、油症患者の瘡癩様皮疹に対してレチノイド様活性を持つアダパレンの臨床試験が開始され効果が期待される。

文 献

- 1) 五島應安, 樋口健太郎 (1969) 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の皮膚科学的症候論. 福岡医誌 60 : 409-431.
- 2) 生井 浩, 杉健児, 宇賀茂三 (1969) 油症患者の眼症状および油症患者結膜の電子顕微鏡組織学的所見. 福岡医誌 60 : 432-439.
- 3) 滝 一郎, 久永幸生, 天ヶ瀬慶彦 (1969) 油症妊婦とその児に関する調査報告. 福岡医誌 60 : 471-474.
- 4) 三苦千景, 内 博史, 中山樹一郎, 旭 正一, 古江増隆 (2009) 2005~2007 年度の福岡県年次検診における皮膚症状. 福岡医誌 100 : 118-123.
- 5) Imamura T, Kanagawa Y, Matsumoto S, et al (2007) Relationship between clinical features and blood levels of pentachlorodienzofuran in patients with Yusho. Environ Toxicol 22 : 124-131.

- 6) Nagayama J, Masuda Y, Kuratsune M (1975) Chlorinated dibenzofurans in Kanechlors and riceoils used by patients with Yusho. 福岡医誌 66 : 593-599.
- 7) 吉村健清 (1971) 油症における重症度の解析ならびに摂取油量調査. 福岡医誌 62 : 104-108.
- 8) Hayabuchi H, Yoshimura T, Kuratsune M (1979) Consumption of toxic rice oil by 'Yusho' patients and its relation to the clinical response and latent period. Food Cosmet Toxicol 17 : 455-461.
- 9) Hayabuchi H, Ikeda M, Yoshimura T, Masuda Y (1981) Relationship between the consumption of toxic rice oil and the long-term concentration of polychlorinated biphenyls in the blood of Yusho patients. Food Cosmet Toxicol 19 : 53-55.
- 10) 廣田良夫, 廣畑富雄, 片岡恭一郎, 篠原志郎, 高橋克巳 (1991) 油症患者の血中 PCB 濃度と自他覚症状の関連 — 全国油症患者追跡検診結果の比較研究 — 福岡医誌 82 : 335-341.
- 11) Uenotsuchi T, Nakayama J, Asahi M, et al (2005) Dermatological manifestation in Yusho : correlation between skin symptoms and blood levels of dioxins, such as polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs). J Dermatol Sci suppl 1 : S73-80.
- 12) Kanagawa Y, Matsumoto S, Koike S, et al (2008) Association of clinical findings in Yusho patients with serum concentrations of polychlorinated biphenyls, polychlorinated quarterphenyls and 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzofuran more than 30 years after the poisoning event. Environ Health 7 : 47.
- 13) Wong CK, Chen CJ, Cheng PC, Chen PH (1982) Mucocutaneous manifestations of polychlorinated biphenyls (PCB) poisoning : a study of 122 cases in Taiwan. Br J Dermatol 107 : 317-323.
- 14) Lu YC, Wu YC (1985) Clinical findings and immunological abnormalities in Yu-cheng patients. Environ Health Perspect 59 : 17-29.
- 15) Chen PH, Gaw JM, Wong CK, Chen CJ (1980) Levels and gaschromatographic patterns of polychlorinated biphenyls in the blood of patients after PCB poisoning in Taiwan. Bull Environ Contam Toxicol 25 325-329.
- 16) Hsu JF, Guo YL, Yang SY, Liao PC (2005) Congener profiles of PCBs and PCDD/Fs in Yucheng victims fifteen years after exposure to toxic rice-bran oils and their implications for epidemiologic studies. Chemosphere 61 : 1231-1243.
- 17) Caramaschi F, Del Corno G, Favaretti C, et al (1981) Chloracne following environmental contamination by TCDD in Seveso, Italy. Int J Epidermiol 10 : 135-143.
- 18) Assennato G, Cervino D, Emmett EA, Longo G, Merlo F (1989) Follow-up of subjects who developed chloracne following TCDD exposure at Seveso. Am J Ind Med 16 : 119-125.
- 19) Baccarelli A, Pesatori AC, Consonni D, et al (2005) Health status and plasma dioxin levels in chloracne cases 20 years after the Seveso, Italy accident. Br J Dermatol 152 : 459-65.
- 20) Fischbein A, Wolff MS, Lilis R, Thornton J, Selikoff IJ (1979) Clinical findings among PCB-exposed capacitor manufacturing workers. Ann NY Acad Sci 320 : 703-715.
- 21) Neuberger M, Landvoigt W, Derntl F (1991) Blood levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in chemical workers after chloracne and in comparison groups. Int Arch Occup Environ Health 63 : 325-327.
- 22) Neuberger M, Rappe C, Bergek S, et al (1999) Persistent health effects of dioxin contamination in herbicide production. Environ Res 81 : 206-214.
- 23) Zober A, Messerer P, Huber P (1990) Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. Int Arch Occup Environ Health 62 : 139-157.
- 24) Coenraads PJ, Olie K, Tang NJ (1999) Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causing chloracne. Br J Dermatol 141 : 694-697.
- 25) Rodriguez-Pichardo A, Camacho F (1990) Chloracne as a consequence of a family accident with chlorinated dioxins. J Am Acad Dermatol 22 : 1121.
- 26) Smith AG, Hansson M, Rodriguez-Pichardo A, et al (2008) Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and the human immune system : 4. Studies on two Spanish families with increased body burdens of highly chlorinated PCDDs. Environ Int 34 : 330-344.

- 27) Lee YY, Wong PN, Lu YC, et al (1980) An outbreak of PCB poisoning. *J Dermatol* 7: 435-441.
- 28) Krämer HJ, Podobinska M, Bartsch A, et al (2005) Malassezin, a novel agonist of the aryl hydrocarbon receptor from the yeast *Malassezia furfur*, induces apoptosis in primary human melanocytes. *Chembiochem* 6: 860-865.
- 29) 福山 宏, 阿南ゆみこ, 赤峰昭文, 他 (1979) 油症患者における口腔病変の推移. *福岡医誌* 70: 187-198.
- 30) Huang P, Ceccatelli S, Håkansson H, et al (2002) Constitutive and TCDD-induced expression of Ah receptor-responsive genes in the pituitary. *Neurotoxicology* 23: 783-793.
- 31) Fetissov SO, Huang P, Zhang Q, et al (2004) Expression of hypothalamic neuropeptides after acute TCDD treatment and distribution of Ah receptor repressor. *Regul Pept* 119: 113-124.
- 32) Bestervelt LL, Pitt JA, Piper WN (1998) Evidence for Ah receptor mediation of increased ACTH concentrations in primary cultures of rat anterior pituitary cells exposed to TCDD. *Toxicol Sci* 46: 294-299.
- 33) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, et al (2005) The 2005 world health organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 93: 223-241.
- 34) Tauchi M, Negishi T, Katsuoka F, et al (2005) Constitutive expression of aryl hydrocarbon receptor in keratinocytes causes inflammatory skin lesions. *Mol Cell Biol* 25: 9360-9368.
- 35) Ema M, Ohe N, Suzuki M, et al (1994) Dioxin binding activities of polymorphic forms of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *J Biol Chem* 269: 27337-27343.
- 36) Wong JM, Okey AB, Harper PA (2001) Human aryl hydrocarbon receptor polymorphisms that result in loss of CYP1A1 induction. *Biochem Biophys Res Commun* 288: 990-996.
- 37) Tsai PC, Huang W, Lee YC, et al (2006) Genetic polymorphisms in CYP1A1 and GSTM1 predispose humans to PCBs/PCDFs-induced skin lesions. *Chemosphere* 63: 1410-1418.
- 38) Plewig G (1970) Lokalbehandlung der chloracne (Halowaxacne) mit vitamin A-Säure. *Hautarzt* 10: 465-470.
- 39) 利谷昭治, 北村公一 (1971) 油症 (塩化ビフェニール中毒症) の臨床的観察 — 特に皮膚所見のその後の経過. *福岡医誌* 62: 132-138.
- 40) Geusau A, Abraham K, Geissler K, et al (2001) Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) intoxication clinical and laboratory effects. *Environ Health Perspect* 109: 865-869.

9.6 年次検診で観察した油症皮膚病変の最近 10 年間の推移

中山樹一郎

油症発症時の粉瘤, 瘡瘡様皮疹, 皮膚粘膜・爪の色素沈着の推移について年次検診を通して感じた印象を記すと, 最近 10 年間の傾向としては大多数がなだらかな皮膚症状の消退を示し, 無病変の状態になってきた患者も多いが, 一部に依然として顔面・体幹を中心に上記病変を高度に呈している。なぜ一部の患者にそういった病変が続いているのか不明であるが, この 10 年間で油症の診断根拠となる主因子がダイオキシンに劇的に変わり, 油症発症時のその血中濃度がどういったものであったのが問題であろう。しかし, 当時その鋭敏な測定技術もなく今となっては不明といわざるをえない。油症では毒性の強い中毒物質が皮膚を通して排泄されたと考えられるが, いまだに高度な皮膚病変を示す患者では, 中毒物質が高濃度体内に入ったということはもちろんであろうが, 何らかの機序でその物質がわずかな量でもそれに対する過敏な皮膚反応がお

こっている可能性もあると想像される。油症皮膚病変の検診時にあきらめともつかないような表情で皮膚病変の診察を受ける患者を診るたびに今後のさらなる油症研究の重要性を痛感させられる。